

特許第3111号

(書誌+要約+請求の範囲)

- (19)【発行国】日本国特許庁(JP)
(12)【公報種別】公表特許公報(A)
(11)【公表番号】特表2003-508382(P2003-508382A)
(43)【公表日】平成15年3月4日(2003. 3. 4)
(54)【発明の名称】リン酸模倣体およびホスファターゼ阻害剤を用いる治療方法
(51)【国際特許分類第7版】

C07C311/09

A61K 31/404

31/405

31/4155

31/4184

31/421

31/4245

31/4439

31/5375

A61P 3/10

19/10

25/00

31/00

35/00

37/00

43/00

111

C07C317/14

317/22

317/32

323/65

C07D209/08

209/42

231/22

235/18

263/32

271/10

295/08

401/12

【FI】

C07C311/09

A61K 31/404

31/405

31/4155

31/4184

31/421

31/4245

31/4439

31/5375

A61P 3/10

19/10

25/00

31/00

35/00

37/00

43/00

111

C07C317/14

317/22

317/32

323/65

C07D209/08

209/42

231/22
235/18
263/32
271/10
295/08
401/12

A

Z

【審査請求】未請求

【予備審査請求】有

【全頁数】348

(21)【出願番号】特願2001-519667(P2001-519667)

(86)(22)【出願日】平成12年8月25日(2000. 8. 25)

(85)【翻訳文提出日】平成14年2月27日(2002. 2. 27)

(86)【国際出願番号】PCT/US00/23293

(87)【国際公開番号】WO01/016097

(87)【国際公開日】平成13年3月8日(2001. 3. 8)

(31)【優先権主張番号】60/150, 970

(32)【優先日】平成11年8月27日(1999. 8. 27)

(33)【優先権主張国】米国(US)

(31)【優先権主張番号】60/165, 365

(32)【優先日】平成11年11月12日(1999. 11. 12)

(33)【優先権主張国】米国(US)

(81)【指定国】EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), A P(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, K Z, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, H U, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, M G, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(71)【出願人】

【氏名又は名称】スージェン・インコーポレーテッド

【氏名又は名称原語表記】SUGEN, INC.

【住所又は居所】アメリカ合衆国カリフォルニア州94080, サウス・サンフランシスコ, イースト・グランド・アベニュー230

【住所又は居所原語表記】230 East Grand Avenue, South San Francisco, California 94080, United States of America

(72)【発明者】

【氏名】ファン, ピン

【住所又は居所】アメリカ合衆国94040カリフォルニア州 マウンテン・ビュー, ウィッツ・ロード 117

(72)【発明者】

【氏名】ウェイ, チャン・チェン

【住所又は居所】アメリカ合衆国94404カリフォルニア州 フォスター・シティ, コモンズ・レンジ 39

(72)【発明者】

【氏名】タン, ペン・チョウ

【住所又は居所】アメリカ合衆国94556カリフォルニア州 モラーガ, カミーノ・リカルド 827

(72)【発明者】

【氏名】リアン, クリス

【住所又は居所】アメリカ合衆国94087カリフォルニア州 サニーバイル, ウェスト・レミントン・ドライブ 729

(72)【発明者】

【氏名】ラムファル, ジョン

【住所又は居所】アメリカ合衆国94587カリフォルニア州 ユニオン・シティ, スカイラーク・ドライブ 126, 34655

(72)【発明者】

【氏名】ジャレル, バイジャ

【住所又は居所】アメリカ合衆国94025カリフォルニア州 メンロ・パーク, オキーフ・ストリート 101

(72)【発明者】

【氏名】ビルツ, ジョン

【住所又は居所】アメリカ合衆国94560カリフォルニア州 ニューアーク, チェリー・ストリート 287, 36976

(72)【発明者】

【氏名】リ, シャロン

【住所又は居所】アメリカ合衆国94024カリフォルニア州 ロス・アルトス, ビクトリア・コート 2020

(72)【発明者】

【氏名】マッソン, マシュー・ニール

【住所又は居所】アメリカ合衆国95051カリフォルニア州 サンタ・クララ, 3665 ベントン・ストリート, アpartment 84

(72)【発明者】

【氏名】マクマホン, ジェラルド

【住所又は居所】アメリカ合衆国95452カリフォルニア州 ケンウッド, ピーオーボックス 802

(72)【発明者】

【氏名】コーニグ, マーセル

【住所又は居所】アメリカ合衆国94010カリフォルニア州 バーリングゲイム, エル・カミーノ・リアル 206, 821

(74)【代理人】

【弁理士】

【氏名又は名称】田中 玲子 (外1名)

【テーマコード(参考)】

4C056

4C063

4C086

4C204

4H006

【Fターム(参考)】

4C056 AA01 AB01 AB02 AC02 AC07 AD01 AE03 BA04 BA07 BB01 BC01 FA14 FB01 FC01

4C063 AA01 BB06 CC26 DD12 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC14 BC36 BC39 BC69 BC71 BC73 GA07 GA08 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA96 ZB07 ZB26 ZI

4C204 AB20 BB01 CB03 DB03 DB25 DB26 EB02 FB01 FB03 FB06 FB10 FB23 GB32

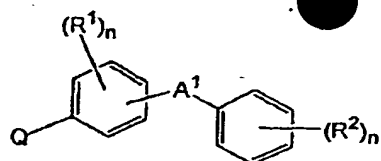
4H006 AA01 AA03 AB20 AB21 AB24 AB28 TA02 TA04 TB03 TB04

(57)【要約】

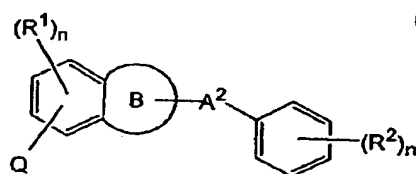
本発明は、トリフルオロメチルスルホニルおよびトリフルオロメチルスルホンアミド化合物、およびこれらの生理学的に許容しうる塩およびプロドラッグに関する。これらの化合物は、細胞シグナル伝達に関連する蛋白質チロシン酵素、特に蛋白質チロシンホスファターゼの活性を調節すると予測され、したがって、異常な蛋白質チロシン酵素関連細胞シグナル伝達に関連する疾患、例えば癌、糖尿病、免疫調節、神経変性性疾患、骨粗鬆症および感染性疾患の予防および治療に有用であることが予測される。本発明また、フルオロメチルスルホニル基を含む化合物のリン酸模倣体としての使用に関する。これらの模倣体は、細胞におけるリン酸結合蛋白質の活性の阻害、制御または調節に用いることができる。

【特許請求の範囲】

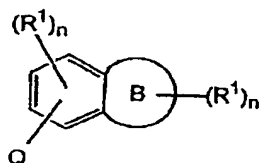
【請求項1】式:【化1】



(I)



(II)



(III)

[式中, Qは, CF_3SO_2 , $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{NR}^3$, $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{R}^4$ または $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)\text{R}^4$ であり, ここで, R^3 は, H, アルコキシ, アシルまたは C_1-C_3 アルキルであり, このそれぞれは置換されていてもされていなくてもよく, R^4 は, 置換されていてもされていなくてもよいメチレンであり;

各 R^1 は, 独立して, C_1-C_3 アルキル, C_1-C_3 ハロアルキル, CN, $(\text{C}=\text{O})\text{OR}$, $(\text{C}=\text{O})\text{R}^5$, H, ハロ, $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}$, OR, OH, NHR, $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{OR}$, $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{R}^5$, NO_2 , NHSO_2R^5 , SO_2R^5 , $\text{R}^4\text{SO}_2\text{CF}_3$ またはテトラゾールであり, ここで, R^5 は, CF_3 , C_1-C_3 アルキル, NHRであり, Rは, H, C_1-C_3 アルキル, アリールまたはヘテロアリールであり, これは置換されていてもされていなくてもよく;

各 R^2 は, 独立して, C_1-C_3 アルキル, C_1-C_3 ハロアルキル, CN, $(\text{C}=\text{O})\text{OR}$, $(\text{C}=\text{O})\text{R}^5$, H, ハロ, $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}$, OR, OH, NHR, $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{OR}$, $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{R}^5$, NO_2 , NHSO_2R^5 , SO_2R^5 , テトラゾール, または $\text{X}^1-\text{R}^6-\text{X}^2$ であり, ここで, X^1 は存在してもしなくてもよく, 存在する場合には, O, N, $(\text{C}=\text{O})$, $(\text{C}=\text{O})\text{NH}$, $\text{NH}(\text{C}=\text{O})$, SO_2NH , NHSO_2 であり, R^6 は, 置換されていてもされていなくてもよい C_1-C_3 アルキレンであり, X^2 は, CF_3 , $(\text{C}=\text{O})\text{OR}$, $(\text{C}=\text{O})\text{R}^5$, H, $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{R}^5$, $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{OR}$, NHSO_2R^5 , NRR^3 , $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}$, OR, SO_2R^5 , テトラゾールであり;

各nは, 独立して, 0-3であり;

環Bは, アリール, 炭素環式, ヘテロアリール, 複素環式またはフェニル環であり, これは置換されていてもされていなくてもよく;

A^1 は, 最短経路が2-8原子の長さである連結基であり, ここで, 連結基中の原子は, 置換されていてもされていなくてもよい炭素, または1個の窒素または酸素, または窒素, 酸素およびイオウの組み合わせで置き換えられている炭素であり, ただし, 2つのヘテロ原子は直線状の連結基中で隣接して結合しておらず;

連結基は, アリール, 炭素環式, ヘテロアリール, 複素環式またはフェニル環であるかまたはこれを含んでもよく, これは連結基中に直接存在してもよく, または連結基に付加されていてもよく;

連結基は, アシルアルキル, アルケニレン, アルコキシ, アルコシアルキル, アルコシアミノ, アルコシアリールアルコキシ, アルコシアリールアルキル, アルコシアリールアミノ, アルコシアリールオシアルキル, アルキルアミノ, アルキルアミノアルキル, アルキルアミノアリールアミノアルキル, アルキルアリール, アルキルアリールアルキル, アルキルアリールアミノ, アルキルアリールオキシ, アルキレン, アルキレンジアミン, アルキレンジオキシ, アルキルオキシ, アルキルオシアリール, アルキルオシアリールアルキルオキシ, アルキルオシアリールオシアルキル, C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノ, アルキルチオ, アルキルチオアルキル, アルキニレ

ン, C_1-C_6N -スルホンアミド, C_3-C_7N アミド, アミノアルキル, アミノアルキルアミノ, アミノアルキルアリアルアルキル, アミノアルキルアリアルアルキルアミノ, アミノアルキルアリアルオキシ, アミノアルキルオキシ, アミノアリアル, アミノアリアルアルキル, アミノアリアルカルボニル, アミノアリアルオキシ, アミノアリアルオキシアルキル, アミノアリアルスルホニル, アリアル, アリアルアミノ, オルトまたはパラアリアルジオキシ, 置換メタ-アリアルジオキシ, アリアルジアミン, アリアルオキシ, アリアルオキシアルキル, アリアルオキシアミノ, アリアルオキシアミノアルキル, アリアルオキシカルボニル, アリアルオキシスルホニル, ベンズイミダゾール, ベンゾ[b]フラン, ベンゾ[b]チオフェン, C_3-C_7C -アミド, カルボニルアリアルアミノ, カルボニルアリアルカルボニル, カルボニルアリアルオキシ, クロメン, シクロアルキレン, ジスルフィド, フラン, ハロアルキル, イミダゾール, イミダゾリジン, イミダゾリン, インドール, イソチアゾール, イソオキサゾール, モルホリン, オキサジアゾール, オキサゾール, オキシラン, パラチアジン, フェノチアジン, ピペラジン, ピペリジン, プリン, ピラン, ピラジン, ピラゾール, ピラゾリジン, ピリミジン, ピリジン, ピロール, ピロリジン, キノリン, C_2-C_6S スルホンアミド, スルホニルアルキル, スルホニルアリアルアミノ, スルホニルアリアルオキシ, スルホニルアリアルスルホニル, チアジアゾール, チアゾール, チオフェン, トリアジン, トリアゾール, 非置換アゼリジン, C_3-C_6 ウレイドであってもよく, これは置換されていてもされていなくてもよく; および A^2 は, 最短経路が0-6原子の長さである連結基であり, ここで, 連結基中の原子は, 置換されていてもされていなくてもよい炭素, または1個の窒素, 酸素またはイオウ, または窒素, 酸素およびイオウの組み合わせで置き換えられている炭素であり; 連結基は, アリアル, 炭素環式, ヘテロアリアル, 複素環式またはフェニル環であるかまたはこれを含んでいてもよく, これは連結基中に直接存在してもよく, または連結基に付加されていてもよく;

連結基は, 置換されていてもされていなくてもよい1個の原子C, O, SまたはNであってもよく; 連結基は, アシルアルキル, アルケニレン, アルコキシ, アルコキシアルキル, アルコキシアミノ, アルコキシアリアルアルコキシ, アルコキシアリアルアルキル, アルコキシアリアルアミノ, アルコキシアリアルオキシアルキル, アルキルアミノ, アルキルアミノアルキル, アルキルアミノアリアルアミノアルキル, アルキルアリアル, アルキルアリアルアルキル, アルキルアリアルアミノ, アルキルアリアルオキシ, アルキレン, アルキレンジアミン, アルキレンジオキシ, アルキルオキシ, アルキルオキシアリアル, アルキルオキシアリアルアルキルオキシ, アルキルオキシアリアルオキシアルキル, アルキルスルホニルアミノ, アルキルチオ, アルキルチオアルキル, アルケニレン, N-スルホンアミド, N-アミド, アミノアルキル, アミノアルキルアミノ, アミノアルキルアリアルアルキル, アミノアルキルアリアルアルキルアミノ, アミノアルキルアリアルオキシ, アミノアルキルオキシ, アミノアリアル, アミノアリアルアルキル, アミノアリアルカルボニル, アミノアリアルオキシ, アミノアリアルオキシアルキル, アミノアリアルスルホニル, アリアル, アリアルアミノ, オルトまたはパラアリアルジオキシ, 置換メタ-アリアルジオキシ, アリアルジアミン, アリアルオキシ, アリアルオキシアルキル, アリアルオキシアミノ, アリアルオキシアミノアルキル, アリアルオキシカルボニル, アリアルオキシスルホニル, ベンズイミダゾール, ベンゾ[b]フラン, ベンゾ[b]チオフェン, C-アミド, カルボニルアリアルアミノ, カルボニルアリアルカルボニル, カルボニルアリアルオキシ, クロメン, シクロアルキレン, フラン, ハロアルキル, イミダゾール, イミダゾリジン, イミダゾリン, インドール, イソチアゾール, イソオキサゾール, モルホリン, オキサジアゾール, オキサゾール, オキシラン, パラチアジン, フェノチアジン, ピペラジン, ピペリジン, プリン, ピラン, ピラジン, ピラゾール, ピラゾリジン, ピリミジン, ピリジン, ピロール, ピロリジン, キノリン, スルホンアミド, スルホニルアルキル, スルホニルアリアルアミノ, スルホニルアリアルオキシ, スルホニルアリアルスルホニル, チアジアゾール, チアゾール, チオフェン, トリアジン, トリアゾール, 非置換アゼリジン, ウレイドであってもよく, これは置換されていてもされていなくてもよい]

を有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩または溶媒和物。

【請求項2】 Qが CF_3SO_2 である, 請求項1記載の化合物。

【請求項3】 Qが $CF_3SO_2NR^3$ である, 請求項1記載の化合物。

【請求項4】 Qが $CF_3SO_2R^4$ である, 請求項1記載の化合物。

【請求項5】 Qが $CF_3SO_2N(R^3)R^4$ である, 請求項1記載の化合物。

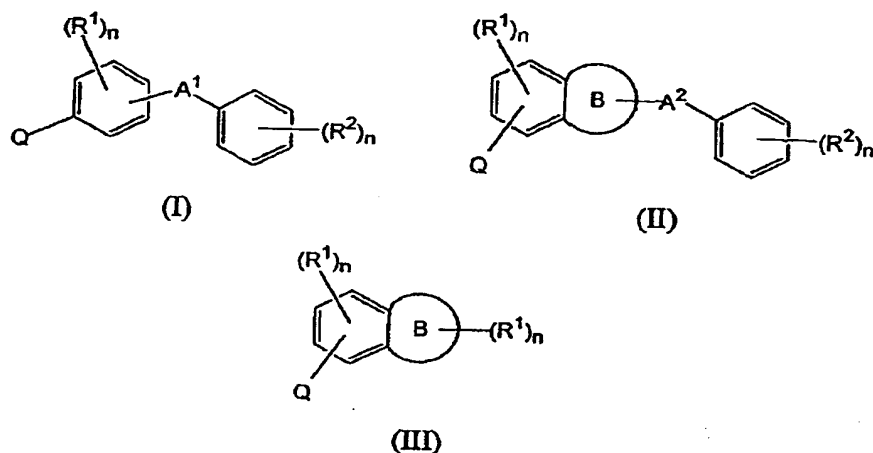
【請求項6】 化合物が式Iを有する, 請求項1記載の化合物。

【請求項7】化合物が式Iを有する，請求項1記載の化合物。

【請求項8】化合物が式IIIを有する，請求項1記載の化合物。

【請求項9】 R^2 が， SO_2R^5 ， $NHSO_2R^5$ または $CF_3SO_2R^4$ である，請求項1記載の化合物。

【請求項10】式：【化2】



[式中，Qは， CF_3SO_2 であり；

各 R^1 は，独立して， CF_3 ， $(C=O)OR$ ， $(C=O)R^5$ ，H，ハロ， NHR ， $NH(C=O)OR$ ， $NH(C=O)R^5$ ， $NHSO_2R^5$ ， NO_2 ， $O(C=O)R$ ，OH，OR， SO_2R^5 またはテトラゾールであり，ここで， R^5 は， CF_3 ， C_1-C_3 アルキル， NHR であり，Rは，H， C_1-C_3 アルキル，アリールまたはヘテロアリールであり，これは置換されていてもされていなくてもよく；

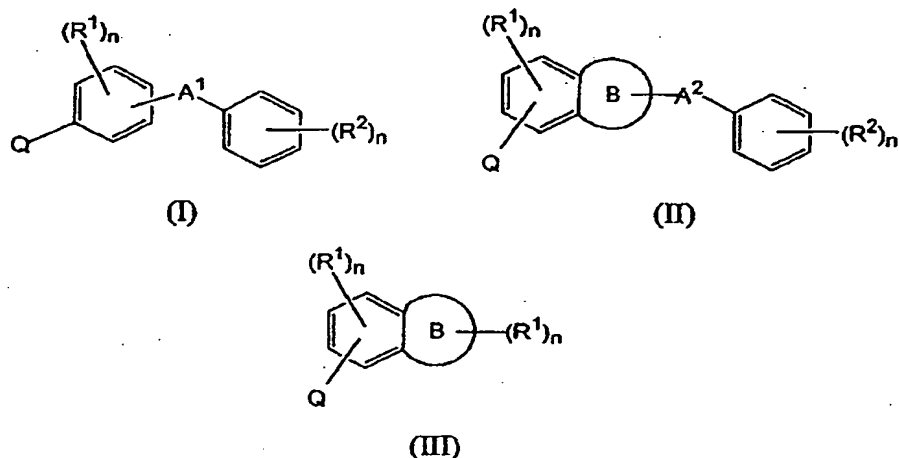
各 R^2 は，独立して， $(C=O)OR$ ， $(C=O)R^5$ ， $NH(C=O)OR$ ， $NH(C=O)R^5$ ， NHR ， $NHSO_2R^5$ ， NO_2 ， $-R^6-(C=O)OR$ ， $-R^6-NRR^3$ ， $-R^6$ -テトラゾール，またはテトラゾールであり，

R^6 は，置換されていてもされていなくてもよい C_1-3 アルキレンであり；

各nは，独立して，0-2であり；

環Bは，フェニルまたはヘテロアリールであり，これは置換されていてもされていなくてもよく；および連結基 A^1 は， C_2-C_4 アルコキシ， C_2-C_4 アルコシアルキル， C_2-C_4 アルキレンジオキシ， C_2-C_4 アルキルアミノアルキル， C_2-C_4 アルキレンジアミン， C_3-C_4C -アミド， C_3-C_4N -アミド， C_3-C_4 ウレイド， C_1-C_3N -スルホンアミド， C_2-C_3S -スルホンアミド，アリールジオキシ，アリールジアミン，アリール，アルキルアリールアルキル，イミダゾール，オキサゾール，オキサジアゾール，ピラゾール，ピラゾリジン，ピロールまたはトリアゾールである]
を有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩または溶媒和物。

【請求項11】式：【化3】



[式中、Qは、 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{NR}^3$ 、 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{R}^4$ または $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)\text{R}^4$ であり、ここで、 R^3 は、H、アルコキシ、アシルまたは $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキルであり、このそれぞれは置換されていてもされていなくてもよく、 R^4 は、置換されていてもされていなくてもよいメチレンであり；

各 R^1 は、独立して、 CF_3 、 $(\text{C}=\text{O})\text{OR}$ 、 $(\text{C}=\text{O})\text{R}^5$ 、H、ハロ、 NHR 、 $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{OR}$ 、 $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{R}^5$ 、 NHSO_2R^5 、 NO_2 、 $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}$ 、OH、OR、 SO_2R^5 またはテトラゾールであり、ここで、 R^5 は、 CF_3 、 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキル、 NHR であり、Rは、H、 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、これは置換されていてもされていなくてもよく；

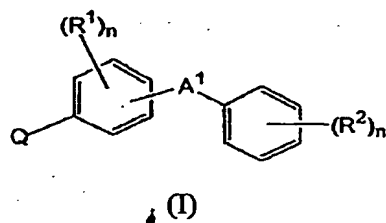
各 R^2 は、独立して、 $(\text{C}=\text{O})\text{OR}$ 、 $(\text{C}=\text{O})\text{R}^5$ 、 $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{OR}$ 、 $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{R}^5$ 、 NHR 、 NHSO_2R^5 、 NO_2 、 SO_2R^5 、 $-\text{R}^6-(\text{C}=\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{R}^6-\text{NRR}^3$ 、 $-\text{R}^6\text{--}$ テトラゾール、またはテトラゾールであり、 R^6 は、置換されていてもされていなくてもよい $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキレンであり；

各nは、独立して、0-2であり；

環Bは、フェニルまたはヘテロアリールであり、これは置換されていてもされていなくてもよく；および連結基 A^1 は、 $\text{C}_2\text{--C}_4$ アルコキシ、 $\text{C}_2\text{--C}_4$ アルコキシアルキル、 $\text{C}_2\text{--C}_4$ アルキレンジオキシ、 $\text{C}_2\text{--C}_4$ アルキルアミノアルキル、 $\text{C}_2\text{--C}_4$ アルキレンジアミン、 $\text{C}_3\text{--C}_4\text{C--}$ アミド、 $\text{C}_3\text{--C}_4\text{N--}$ アミド、 $\text{C}_3\text{--C}_4$ ウレイド、 $\text{C}_1\text{--C}_3\text{N--}$ スルホンアミド、 $\text{C}_2\text{--C}_3\text{S--}$ スルホンアミド、アリールジオキシ、アリールジアミン、アリール、アルキルアリールアルキル、イミダゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、ピラゾール、ピラゾリジン、ピロールまたはトリアゾールである]

を有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩または溶媒和物。

【請求項12】式：【化4】



[式中、Qは CF_3SO_2 であり；

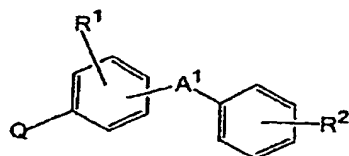
各 R^1 は、独立して、H、 NHR 、 NO_2 またはORであり；

各 R^2 は、独立して、 $(\text{C}=\text{O})\text{OR}$ 、 NHSO_2R^5 、または SO_2R^5 であり；

各nは、独立して、0-2であり；および連結基 A^1 は、アルキルアリールアルキル、 $\text{C}_2\text{--C}_4$ アルコ

キシアルキル, C_2-C_4 アルケレンジオキシ, アリール, アリールジエーテル, アリールジオキシ, またはオキサジアゾールであり, これは置換されていてもされていなくてもよく, または A^1 は未置換または一置換の C_2-C_4 N-アミドである]

を有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩または溶媒和物。
【請求項13】式:【化5】



(IV)

[式中, R^1 は, Hまたは NO_2 であり;

R^2 は, $(C=O)OR$, $NHSO_2R^5$ または SO_2R^5 であり;および連結基 A^1 は, C_2-C_4 アルコキシアルキル, アリールジオキシ, アリール, アルキルアリールアルキルまたはオキサジアゾールである]

を有する請求項11記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩または溶媒和物。
【請求項14】化合物が, ビス(4-トリフルオロメチルスルホニルベンジル)エーテル;

4-トリフルオロメチルスルホニルベンジル4-トリフルオロメチルスルホニルフェニルエーテル;

N, N-ビス(4-トリフルオロメチルスルホニルベンジル)ベンズアミド;

1, 2-ビス(4-トリフルオロメチルスルホニルフェニル)エタン;

N-(4-トリフルオロメチルスルホニルベンジル)-4-トリフルオロメチルスルホニルベンズアミド;

N-(4-トリフルオロメチルスルホニルベンジル)ベンズアミド;

3, 5-ビス-(4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-安息香酸メチルエステル;

[3, 5-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-フェニル]-酢酸メチルエステル;

3, 5-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-安息香酸メチルエステル;

1, 3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-シクロペンタン;

4-メチル-2, 6-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-安息香酸メチルエステル;

4-[2-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-エトキシ]-安息香酸メチルエステル;

4-[3-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-フェノキシ]-安息香酸;

1-(3, 5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)-5-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)1Hピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル;

{4-[4-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-フェノキシ}-酢酸エチルエステル;

4-[3-(4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-フェノキシ]-安息香酸;

{4-[4-(4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-フェノキシ}-酢酸エチルエステル;

N-(3-トリフルオロメチルスルホニルフェニル)-2-{2-[(3-トリフルオロメチルスルホニルフェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-アセトアミド;

N-(3-トリフルオロメチルスルホニルフェニル)-2-{3-[(3-トリフルオロメチルスルホニルフェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-アセトアミド;

N-(3-トリフルオロメチルスルホニルフェニル)-2-{4-[(3-トリフルオロメチルスルホニルフェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-アセトアミド;

3, 6-ビス-(モルホリン-4-イルメチル)-2, 5-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-ベンゼン;

[2, 3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-プロピル]-ジメチル

ル-アミン;

N-(2-エチルアミノ-5-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-2-(4-メタンスルホニル-フェニル)-アセトアミド;

2-ヒドロキシ-5-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-テレフタル酸ジエチルエステル;

{2-[(3-トリフルオロメタンスルホニル-フェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-酢酸;

{3-[(3-トリフルオロメタンスルホニル-フェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-酢酸;

{4-[(3-トリフルオロメタンスルホニル-フェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-酢酸;

3, 5-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-ベンズアミド;

3, 5-ビス-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-安息香酸;

N-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-2-{2-[(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-アセトアミド;

N-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-2-{3-[(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-アセトアミド;

N-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-2-{4-[(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-アセトアミド;

4-(1-エチル-5-トリフルオロメタンスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-安息香酸メチルエステル;

4-(1-エチル-5-トリフルオロメタンスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-安息香酸;

4-(1-エチル-5-トリフルオロメタンスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-N-ピリジン-4-イルベンズアミド;

4-(1-エチル-5-トリフルオロメタンスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-N-(4-メトキシフェニル)-ベンズアミド;

3-[4-(1-エチル-5-トリフルオロメタンスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ベンゾイルアミノ]-安息香酸エチルエステル;

4-(1-エチル-5-トリフルオロメタンスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-ベンズアミド;

N-エチル-4-(1-エチル-5-トリフルオロメタンスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ベンズアミド;

(1-エチル-5-トリフルオロメタンスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ベンズアミド1-エチル-5-トリフルオロメタンスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-カルボン酸;

[2-(ベンゾイル-ブチル-アミノ)-2-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-アセチルアミノ]-酢酸メチルエステル;

N-ベンジル-N-[ブチルカルバモイル-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-メチル]ベンズアミド;

N[ブチルカルバモイル-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-メチル]-N(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンズアミド;

[2-(アセチル-シクロプロピル-アミノ)-2-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-アセチルアミノ]-酢酸エチルエステル;

[2-(アセチル-メチル-アミノ)-2-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-アセチルアミノ]-酢酸エチルエステル;

[2-(ベンゾイル-シクロヘキシル-アミノ)-2-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-アセチルアミノ]-酢酸エチルエステル;

N-シクロヘキシル-N-[(2, 6-ジメチル-フェニルカルバモイル)-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-メチル]-ベンズアミド;

[2-(アセチル-プロピル-アミノ)-2-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-アセチルアミノ]-酢酸エチルエステル;

[2-(アセチル-シクロヘキシル-アミノ)-2-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-アセチルアミノ]-酢酸エチルエステル;

{4-[4-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-フェノキシ}酢酸;

4-[2-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-エトキシ]-安息香酸;

2, 5-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-テレフタル酸ジエチルエステル;
 1-[2, 3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-プロピル]-ピペリジン;
 4-[2, 3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-プロピル]-モルホリン;
 [2, 3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-プロピル]-(2-ニトロ-フェニル)アミン;
 1-(2-ニトロ-フェニルアミノ)-3-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-プロパン-2-オール;
 [2, 3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-プロピル]-(4-ニトロ-フェニル)アミン;
 1-(4-ニトロ-フェニルアミノ)-3-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-プロパン-2-オール;
 4-[2-ヒドロキシ-3-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-プロピルアミノ]-ベンゼンスルホンアミド;または4-[2, 3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-プロピルアミノ]ベンゼンスルホンアミドである, 請求項12記載の化合物。

【請求項15】化合物が, 1, 2-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェニル)エタン;

1, 2-ビス(2-メチル-4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェニル)エタン;

1, 3-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェノキシ)-2, 2-ジメチルプロパン;

1, 3-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェノキシ)プロパン;

1, 4-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェノキシ)ブタン;

1, 4-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェノキシ)ベンゼン;

1-(4-アミノフェノキシ)-4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェノキシベンゼン;

ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェニル)エーテル;

1, 3-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェノキシ)ベンゼン;

2, 5-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェニル)-(1, 3, 4)オキサジアゾール;

ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェニル)-1, 4-ジイソプロピルベンゼン;

5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸;

1-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸;

(2-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-インドール-1-イル)-酢酸;

1-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸フェニルアミド;

5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸フェニルアミド;

3-[(1-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-安息香酸;

3-[(5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-安息香酸;

4-[(5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-安息香酸;

4-[2-(2-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-インドール-1-イル)-アセチルアミノ]-安息香酸;

3-[2-(2-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-インドール-1-イル)-アセチルアミノ]-安息香酸;

4-{[2-(2-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-インドール-1-イル)-アセチルアミノ]-メチル}-安息香酸;

(2-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-インドール-1-イル)-酢酸tert-ブチルエステル;

1-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル;

6-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-ナフタレン-2-カルボン酸;

N, N-ビス[(6-カルボキシル-ナフタレン-2-イル)メチル]トリフルオロメタンスルホンアミド;

6-[(メチル-トリフルオロメタンスルホニル-アミノ)-メチル]-ナフタレン-2-カルボン酸;

[(メチル-トリフルオロメタンスルホニル-アミノ)-メチル]-ナフタレン-2-カルボン酸3-({6-[(メチル-トリフルオロメタンスルホニル-アミノ)-メチル]-ナフタレン-2-カルボニル}-アミノ)-安息香酸;

1-tert-ブトキシカルボニルメチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル;

1-カルボキシメチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル;

1-tert-ブトキシカルボニルメチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸;

1-カルボキシメチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸;

1-カルボキシメチル-5-(N, N-ジトリフルオロメタンスルホニル)アミノ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル;

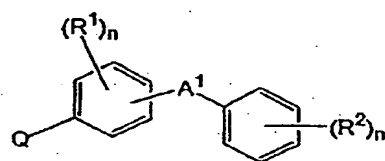
1-tert-ブトキシカルボニルメチル-5-(N, N-ジトリフルオロメタンスルホニル)アミノ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル;

1-カルボキシメチル-5-(N, N-ジトリフルオロメタンスルホニル)アミノ-1H-インドール-2-カルボン酸;

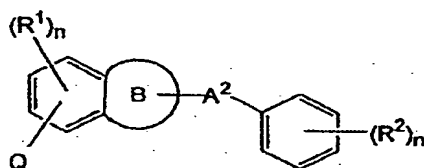
1-シクロヘキシルメチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル;

1-ベンジル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸;または1-シクロヘキシルメチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸である, 請求項13記載の化合物。

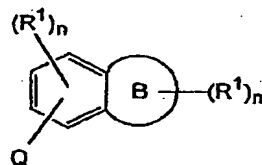
【請求項16】式:【化6】



(I)



(II)



(III)

[式中, Qは, CF_3SO_2 , $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{NR}^3$, $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{R}^4$ または $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)\text{R}^4$ であり, ここで, R^3 は, H, アルコキシ, アシルまたは C_1 - C_3 アルキルであり, このそれぞれは置換されていてもされていなくてもよく, R^4 は, 置換されていてもされていなくてもよいメチレンであり;

各 R^1 は, 独立して, C_1 - C_3 アルキル, C_1 - C_3 ハロアルキル, CN, $(\text{C}=\text{O})\text{OR}$, $(\text{C}=\text{O})\text{R}^5$, H, ハロ, NHR , $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{OR}$, $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{R}^5$, NO_2 , NHSO_2R^5 , $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}$, OR , OH , SO_2R^5 , $\text{R}^4\text{SO}_2\text{CF}_3$ またはテトラゾールであり, ここで, R^5 は, CF_3 , C_1 - C_3 アルキル, NHR であり, R は, H, C_1 - C_3 アルキル, アリールまたはヘテロアリールであり, これは置換されていてもされていなくてもよく;

各 R^2 は, 独立して, C_1 - C_3 アルキル, C_1 - C_3 ハロアルキル, CN, $(\text{C}=\text{O})\text{OR}$, $(\text{C}=\text{O})\text{R}^5$, H, ハロ, $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}$, OR , OH , NHR , $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{OR}$, $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{R}^5$, NO_2 , NHSO_2R^5 , SO_2R^5 , テトラゾール, または $\text{X}^1-\text{R}^6-\text{X}^2$ であり, ここで, X^1 は, 存在してもしなくてもよく, 存在する場合

合には, O, N, (C=O), (C=O)NH, NH(C=O), SO₂NH, NH₂SO₂であり; R⁶は, 置換されていてもされていなくてもよいC1-3アルキレンであり;

X²は, CF₃, (C=O)OR, (C=O)R⁵, H, NH(C=O)R⁵, NH(C=O)OR, NHSO₂R⁵, NRR³, O(C=O)R, OR, SO₂R⁵, テトラゾールであり;

各nは, 独立して, 0-3であり;

環Bは, アリール, 炭素環式, ヘテロアリール, 複素環式またはフェニル環であり, これは置換されていてもされていなくてもよく;

A¹は, 最短経路が2-8原子の長さである連結基であり, ここで, 連結基中の原子は, 置換されていてもされていなくてもよい炭素, または1個の窒素または酸素, または窒素, 酸素およびイオウの組み合わせで置き換えられていてもよい炭素であり, ただし, 2つのヘテロ原子は直線状の連結基中で隣接して結合しておらず;

連結基は, アリール, 炭素環式, ヘテロアリール, 複素環式またはフェニル環であるかまたはこれを含んでいてもよく, これは, 連結基中に直接存在するかまたは連結基に付加されていてもよく;

連結基は, アシルアルキル, アルケニレン, アルコキシ, アルコキシアルキル, アルコキシアミノ, アルコキシアリールアルコキシ, アルコキシアリールアルキル, アルコキシアリールアミノ, アルコキシアリールオキシアルキル, アルキルアミノ, アルキルアミノアルキル, アルキルアミノアリールアミノアルキル, アルキルアリール, アルキルアリールアルキル, アルキルアリールアミノ, アルキルアリールオキシ, アルキレン, アルケレンジアミン, アルケレンジオキシ, アルキルオキシ, アルキルオキシアリール, アルキルオキシアリールアルキルオキシ, アルキルオキシアリールオキシアルキル, C₁-C₆アルキルスルホニルアミノ, アルキルチオ, アルキルチオアルキル, アルキニレン, C₁-C₆N-スルホンアミド, C₃-C₇Nアミド, アミノアルキル, アミノアルキルアミノ, アミノアルキルアリールアルキル, アミノアルキルアリールアルキルアミノ, アミノアルキルアリールオキシ, アミノアルキルオキシ, アミノアリール, アミノアリールアルキル, アミノアリールカルボニル, アミノアリールオキシ, アミノアリールオキシアルキル, アミノアリールスルホニル, アリール, アリールアミノ, アリールジオキシ, アリールジアミン, アリールオキシ, アリールオキシアルキル, アリールオキシアミノ, アリールオキシアミノアルキル, アリールオキシカルボニル, アリールオキシスルホニル, ベンズイミダゾール, ベンゾ[b]フラン, ベンゾ[b]チオフエン, C₃-C₇C-アミド, カルボニルアリールアミノ, カルボニルアリールカルボニル, カルボニルアリールオキシ, クロメン, シクロアルキレン, ジスルフィド, フラン, ハロアルキル, イミダゾール, イミダゾリジン, イミダゾリン, インドール, イソチアゾール, イソオキサゾール, モルホリン, オキサジアゾール, オキサゾール, オキシラン, パラチアジン, フェノチアジン, ピペラジン, ピペリジン, プリン, ピラン, ピラジン, ピラゾール, ピラゾリジン, ピリミジン, ピリジン, ピロール, ピロリジン, キノリン, C₂-C₆S-スルホンアミド, スルホニルアルキル, スルホニルアリールアミノ, スルホニルアリールオキシ, スルホニルアリールスルホニル, チアジアゾール, チアゾール, チオフエン, トリアジン, トリアゾール, 非置換アゼリジン, C₃-C₆ウレイドであってもよく, これは置換されていてもされていなくてもよく;

A²は, 最短経路が0-6原子の長さである連結基であり, ここで, 連結基中の原子は, 置換されていてもされていなくてもよい炭素, または1個の窒素, 酸素またはイオウ, または窒素, 酸素およびイオウの組み合わせで置き換えられていてもよい炭素であり;

連結基は, アリール, 炭素環式, ヘテロアリール, 複素環式またはフェニル環であるかまたはこれを含んでいてもよく, これは, 連結基中に直接存在するかまたは連結基に付加されていてもよく;

連結基は, 置換されていてもされていなくてもよい1個の原子C, O, SまたはNであってもよく;

連結基は, アシルアルキル, アルケニレン, アルコキシ, アルコキシアルキル, アルコキシアミノ, アルコキシアリールアルコキシ, アルコキシアリールアルキル, アルコキシアリールアミノ, アルコキシアリールオキシアルキル, アルキルアミノ, アルキルアミノアルキル, アルキルアミノアリールアミノアルキル, アルキルアリール, アルキルアリールアルキル, アルキルアリールアミノ, アルキルアリールオキシ, アルキレン, アルケレンジアミン, アルケレンジオキシ, アルキルオキシ, アルキルオキシアリール, アルキルオキシアリールアルキルオキシ, アルキルオキシアリールオキシアルキル, アルキルスルホニルアミノ, アルキルチオ, アルキルチオアルキル, アルキニレン, N-スルホンアミド, N-アミド, アミノアルキル, アミノアルキルアミノ, アミノアルキルアリールアルキル, アミノアルキルアリールアルキルアミノ, アミノアルキルアリールオキシ, アミノアルキルオキシ

シ, アミノアリール, アミノアリールアルキル, アミノアリールカルボニル, アミノアリールオキシ, アミノアリールオキシアルキル, アミノアリールスルホニル, アリール, アリールアミノ, オルトまたはパラアリールジオキシ, 置換メタ-アリールジオキシ, アリールジアミン, アリールオキシ, アリールオキシアルキル, アリールオキシアミノ, アリールオキシアミノアルキル, アリールオキシカルボニル, アリールオキシスルホニル, ベンズイミダゾール, ベンゾ[b]フラン, ベンゾ[b]チオフェン, C-アミド, カルボニルアリールアミノ, カルボニルアリールカルボニル, カルボニルアリールオキシ, クロメン, シクロアルキレン, フラン, ハロアルキル, イミダゾール, イミダゾリジン, イミダゾリン, インドール, イソチアゾール, イソオキサゾール, モルホリン, オキサジアゾール, オキサゾール, オキシラン, パラチアジン, フェノチアジン, ピペラジン, ピペリジン, プリン, ピラン, ピラジン, ピラゾール, ピラゾリジン, プリミジン, プリジン, ピロール, ピロリジン, キノリン, スルホンアミド, スルホニルアルキル, スルホニルアリールアミノ, スルホニルアリールオキシ, スルホニルアリールスルホニル, チアジアゾール, チアゾール, チオフェン, トリアジン, トリアゾール, 非置換アゼリジン, ウレイドであってもよく, これは, 置換されていてもされていなくてもよい]

を有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩または溶媒和物を含む医薬組成物。

【請求項17】 式中, Qは, CF_3SO_2 または $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{NH}$ であり;

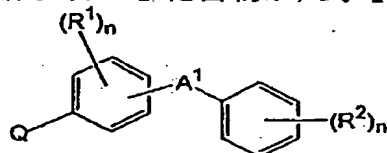
各 R^1 は, 独立して, CF_3 , $(\text{C}=\text{O})\text{OR}$, $(\text{C}=\text{O})\text{R}^5$, H, ハロ, NHR , $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{OR}$, $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{R}^5$, NHSO_2R^5 , NO_2 , $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}$, OH, OR, SO_2R^5 または テトラゾール であり;

各 R^2 は, 独立して, $(\text{C}=\text{O})\text{OR}$, $(\text{C}=\text{O})\text{R}^5$, $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{OR}$, $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{R}^5$, NHR , NHSO_2R^5 , NO_2 , SO_2R^5 , $-\text{R}^6-(\text{C}=\text{O})\text{OR}$, $-\text{R}^6-\text{NRR}^3$, $-\text{R}^6$ -テトラゾール または テトラゾール であり;

各nは, 独立して, 0-2 であり;

環Bは, フェニルまたはヘテロアリールであり, これは置換されていてもされていなくてもよく; および連結基 A^1 は, C_2-C_4 アルコキシ, C_2-C_4 アルコキシアルキル, C_2-C_4 アルキレンジオキシ, C_2-C_4 アルキルアミノアルキル, C_2-C_4 アルキレンジアミン, $\text{C}_3-\text{C}_4\text{C}$ -アミド, $\text{C}_3-\text{C}_4\text{N}$ -アミド, C_3-C_4 ウレイド, $\text{C}_1-\text{C}_3\text{N}$ -スルホンアミド, $\text{C}_2-\text{C}_3\text{S}$ -スルホンアミド, アリールジオキシ, アリールジアミン, アリール, アルキルアリールアルキル, イミダゾール, オキサゾール, オキサジアゾール, ピラゾール, ピラゾリジン, ピロールまたはトリアゾールである, 請求項16記載の医薬組成物。

【請求項18】 化合物が, 式:【化7】



(I)

【式中, Qは, CF_3SO_2 または $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{NH}$ であり;

各 R^1 は, 独立して, H, NHR , NO_2 または OR であり;

各 R^2 は, 独立して, $(\text{C}=\text{O})\text{OR}$, または NHSO_2R^5 または SO_2R^5 であり;

各nは, 独立して, 0-2 であり; および連結基 A^1 は, アルキルアリールアルキル, C_2-C_4 アルコキシアルキル, C_2-C_4 アルキレンジオキシ, アリール, アリールジアミン, アリールジオキシまたはオキサジアゾールである]

またはその薬学的に許容しうる塩または溶媒和物を有する, 請求項17記載の医薬組成物。

【請求項19】 化合物が, ビス(4-トリフルオロメチルスルホニルベンジル)エーテル;

4-トリフルオロメチルスルホニルベンジル4-トリフルオロメチルスルホニルフェニルエーテル;

N, N-ビス(4-トリフルオロメチルスルホニルベンジル)ベンズアミド;

1, 2-ビス(4-トリフルオロメチルスルホニルフェニル)エタン;

N-(4-トリフルオロメチルスルホニルベンジル)-4-トリフルオロメチルスルホニルベンズアミ

ド;

N-(4-トリフルオロメチルスルホニルベンジル)ベンズアミド;

3, 5-ビス-(4-トリフルオロメタンスルホニルフェノキシ)-安息香酸メチルエステル;

[3, 5-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニルフェノキシ)-フェニル]-酢酸メチルエステル;

3, 5-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニルフェノキシ)-安息香酸メチルエステル;

1, 3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニルフェノキシ)-シクロペンタン;

4-メチル-2, 6-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニルフェノキシ)-安息香酸メチルエステル;

4-[2-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニルフェノキシ)-エトキシ]-安息香酸メチルエステル;

4-[3-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニルフェノキシ)-フェノキシ]-安息香酸;

1-(3, 5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)-5-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニルフェノキシ)-[4-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニルフェノキシ)-ベンゼン]

4-[3-(4-トリフルオロメタンスルホニルフェノキシ)-フェノキシ]-安息香酸;

{4-[4-(4-トリフルオロメタンスルホニルフェノキシ)-ベンゼン]

N-(3-トリフルオロメタンスルホニルフェニル)-2-{2-[(3-トリフルオロメタンスルホニルフェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-アセトアミド;

N-(3-トリフルオロメタンスルホニルフェニル)-2-{3-[(3-トリフルオロメタンスルホニルフェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-アセトアミド;

N-(3-トリフルオロメタンスルホニルフェニル)-2-{4-[(3-トリフルオロメタンスルホニルフェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-アセトアミド;

3, 6-ビス-(モルホリン-4-イルメチル)-2, 5-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニルフェノキシ)-ベンゼン;

[2, 3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニルフェノキシ)-プロピル]-ジメチル-アミン;

N-(2-エチルアミノ-5-トリフルオロメタンスルホニルフェニル)-2-(4-メタンスルホニルフェニル)-アセトアミド;

2-ヒドロキシ-5-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニルフェノキシ)-テレフタル酸ジエチルエステル;

{2-[(3-トリフルオロメタンスルホニルフェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-酢酸;

{3-[(3-トリフルオロメタンスルホニルフェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-酢酸;

{4-[(3-トリフルオロメタンスルホニルフェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-酢酸;

3, 5-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニルフェノキシ)-ベンズアミド;

3, 5-ビス-(4-トリフルオロメタンスルホニルフェノキシ)-安息香酸;

N-(4-トリフルオロメタンスルホニルフェニル)-2-{2-[(4-トリフルオロメタンスルホニルフェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-アセトアミド;

N-(4-トリフルオロメタンスルホニルフェニル)-2-{3-[(4-トリフルオロメタンスルホニルフェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-アセトアミド;

N-(4-トリフルオロメタンスルホニルフェニル)-2-{4-[(4-トリフルオロメタンスルホニルフェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-アセトアミド;

4-(1-エチル-5-トリフルオロメタンスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-安息香酸メチルエステル;

4-(1-エチル-5-トリフルオロメタンスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-安息香酸;

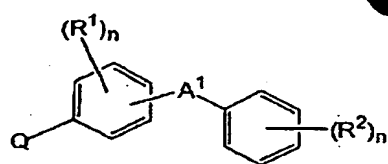
(1-エチル-5-トリフルオロメタンスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-安息香酸;

4-(1-エチル-5-トリフルオロメタンスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-N-ピリジン-4-イルベンズアミド;

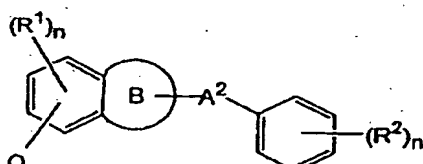
4-(1-エチル-5-トリフルオロメタンスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-N-(4-メトキシフェニル)-ベンズアミド;

3-[4-(1-エチル-5-トリフルオロメタンスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-
 -ベンゾイルアミノ]安息香酸エチルエステル;
 4-(1-エチル-5-トリフルオロメタンスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-N
 (2-ピロリジン-1-イルエチル)-ベンズアミド;
 N-エチル-4-(1-エチル-5-トリフルオロメタンスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-
 -イル)-ベンズアミド;
 (1-エチル-5-トリフルオロメタンスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ベンズ
 アミド1-エチル-5-トリフルオロメタンスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-カルボン
 酸;
 [2-(ベンゾイル-ブチル-アミノ)-2-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-アセチ
 ルアミノ]-酢酸メチルエステル;
 N-ベンジル-N-[ブチルカルバモイル-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-メチ
 ル]-ベンズアミド;
 N-[ブチルカルバモイル-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-メチル]-N-(2-
 ヒドロキシエチル)-ベンズアミド;
 [2-(アセチル-シクロプロピル-アミノ)-2-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-
 アセチルアミノ]-酢酸エチルエステル;
 [2-(アセチル-メチル-アミノ)-2-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-アセチル
 アミノ]-酢酸エチルエステル;
 [2-(ベンゾイル-シクロヘキシル-アミノ)-2-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-
 アセチルアミノ]-酢酸エチルエステル;
 N-シクロヘキシル-N-[(2, 6-ジメチル-フェニルカルバモイル)-(4-トリフルオロメタン
 スルホニル-フェニル)-メチル]-ベンズアミド;
 [2-(アセチル-プロピル-アミノ)-2-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-アセチ
 ルアミノ]-酢酸エチルエステル;
 [2-(アセチル-シクロヘキシル-アミノ)-2-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-
 アセチルアミノ]-酢酸エチルエステル;
 {4-[4-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-
 フェノキシ}-酢酸;
 4-[2-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-エトキシ]-安息香酸;
 2, 5-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-テレフタル酸ジエチ
 ルエステル;
 1-[2, 3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-プロピル]-ピ
 ペリジン;
 4-[2, 3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-プロピル]-モ
 ルホリン;
 [2, 3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-プロピル]-モルホ
 リン[2, 3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-プロピル]-(2-
 ニトロ-フェニル)アミン;
 1-(2-ニトロ-フェニルアミノ)-3-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキ
 シ)-プロパン-2-オール;
 [2, 3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-プロピル]-(4-ニ
 トロ-フェニル)アミン;
 1-(4-ニトロ-フェニルアミノ)-3-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキ
 シ)-プロパン-2-オール;
 4-[2-ヒドロキシ-3-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-プロピル
 アミノ]-ベンゼンスルホンアミド;または4-[2, 3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタン
 スルホニル-フェノキシ)-プロピルアミノ]-ベンゼンスルホンアミドである, 請求項16記載の医薬
 組成物。
【請求項20】 化合物が, 1, 2-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェニル)エタン;
 1, 2-ビス(2-メチル-4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェニル)エタン;
 1, 3-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェノキシ)-2, 2-ジメチルプロパン;
 1, 3-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェノキシ)プロパン;
 1, 4-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェノキシ)ブタン;

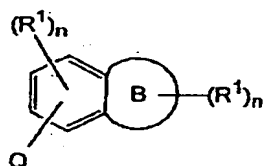
1, 4-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェノキシ)ベンゼン;
 1-(4-アミノフェノキシ)-4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェノキシベンゼン;
 ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェニル)エーテル;
 1, 3-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェノキシ)ベンゼン;
 2, 5-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェニル)-(1, 3, 4)オキサジアゾール;
 ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェニル)-1, 4-ジイソプロピルベンゼン;
 5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸;
 1-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸;
 (2-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-インドール-1-イル)-酢酸;
 1-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸フェニルアミド;
 5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸フェニルアミド;
 3-[(1-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]安息香酸;
 3-[(5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-安息香酸;
 4-[(5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-安息香酸;
 4-[2-(2-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-インドール-1-イル)-アセチルアミノ]-安息香酸;
 3-[2-(2-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-インドール-1-イル)-アセチルアミノ]-安息香酸;
 4-{[2-(2-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-インドール-1-イル)-アセチルアミノ]-メチル}安息香酸;
 (2-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-インドール-1-イル)-酢酸tert-ブチルエステル;
 1-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル;
 6-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-ナフタレン-2-カルボン酸;
 N, N-ビス[(6-カルボキシル-ナフタレン-2-イル)メチル]トリフルオロメタンスルホンアミド;
 6-[(メチル-トリフルオロメタンスルホニル-アミノ)-メチル]-ナフタレン-2-カルボン酸;
 3-[(6-[(メチル-トリフルオロメタンスルホニル-アミノ)-メチル]-ナフタレン-2-カルボニル)-アミノ]-安息香酸;
 1-tert-ブトキシカルボニルメチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル;
 1-カルボキシメチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル;
 1-tert-ブトキシカルボニルメチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸;
 1-カルボキシメチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸;
 1-カルボキシメチル-5-(N, N-ジトリフルオロメタンスルホニル)アミノ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル;
 1-tert-ブトキシカルボニルメチル-5-(N, N-ジトリフルオロメタンスルホニル)アミノ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル;
 1-カルボキシメチル-5-(N, N-ジトリフルオロメタンスルホニル)アミノ-1H-インドール-2-カルボン酸;
 1-シクロヘキシルメチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル;
 1-ベンジル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸;または1-シクロヘキシルメチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸である、請求項16記載の医薬組成物。
 【請求項21】哺乳動物において蛋白質チロシンホスファターゼシグナル伝達に関連する疾患を治療する方法であって、式:【化8】



(I)



(II)



(III)

[式中, Qは, CF_3SO_2 , $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{NR}^3$, $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{R}^4$ または $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)\text{R}^4$ であり, ここで, R^3 は, H, アルコキシ, アシルまたは C_1 – C_3 アルキルであり, このそれぞれは置換されていてもされていなくてもよく, R^4 は, 置換されていてもされていなくてもよいメチレンであり;

各 R^1 は, 独立して, C_1 – C_3 アルキル, C_1 – C_3 ハロアルキル, CN, $(\text{C}=\text{O})\text{OR}$, $(\text{C}=\text{O})\text{R}^5$, H, ハロ, NHR, $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{OR}$, $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{R}^5$, NO_2 , NHSO_2R^5 , $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}$, OH, OR, SO_2R^5 , $\text{R}^4\text{SO}_2\text{CF}_3$ またはテトラゾールであり, ここで, R^5 は, CF_3 , C_1 – C_3 アルキル, NHRであり, Rは, H, C_1 – C_3 アルキル, アリールまたはヘテロアリールであり, これは置換されていてもされていなくてもよく;

各 R^2 は, 独立して, C_1 – C_3 アルキル, C_1 – C_3 ハロアルキル, CN, $(\text{C}=\text{O})\text{OR}$, $(\text{C}=\text{O})\text{R}^5$, H, ハロ, $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}$, OR, OH, NHR, $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{OR}$, $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{R}^5$, NO_2 , NHSO_2R^5 , SO_2R^5 , テトラゾール, または X^1 – R^6 – X^2 であり, ここで, X^1 は, 存在してもしなくてもよく, 存在する場合には, O, N, $(\text{C}=\text{O})$, $(\text{C}=\text{O})\text{NH}$, $\text{NH}(\text{C}=\text{O})$, SO_2NH , NHSO_2 であり, R^6 は, 置換されていてもされていなくてもよい C_1 – 3 アルキレンであり, および X^2 は, CF_3 , $(\text{C}=\text{O})\text{OR}$, $(\text{C}=\text{O})\text{R}^5$, H, $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{R}^5$, $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{OR}$, NHSO_2R^5 , NRR^3 , $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}$, OR, SO_2R^5 , テトラゾールであり;

各nは, 独立して, 0–3であり;

環Bは, アリール, 炭素環式, ヘテロアリール, 複素環式またはフェニル環であり, これは置換されていてもされていなくてもよく;

A^1 は, 最短経路が2–8原子の長さである連結基であり, ここで, 連結基中の原子は, 置換されていてもされていなくてもよい炭素, または1個の窒素, 酸素またはイオウ, または窒素, 酸素およびイオウの組み合わせで置き換えられていてもよい炭素であり;

連結基は, アリール, 炭素環式, ヘテロアリール, 複素環式またはフェニル環であるかまたはこれを含んでいてもよく, これは連結基中に直接存在してもよく, または連結基に付加されていてもよく;

連結基は, アシルアルキル, アルケニレン, アルコキシ, アルコキシアルキル, アルコキシアミノ, アルコキシアリールアルコキシ, アルコキシアリールアルキル, アルコキシアリールアミノ, アルコキシアリールオキシアルキル, アルキルアミノ, アルキルアミノアルキル, アルキルアミノアリールアミノアルキル, アルキルアリール, アルキルアリールアルキル, アルキルアリールアミノ, アルキルアリールオキシ, アルキレン, アルキレンジアミン, アルキレンジオキシ, アルキルオキシ, アルキルオキシアリール, アルキルオキシアリールアルキルオキシ, アルキルオキシアリールオキシアルキル, アルキルスルホニルアミノ, アルキルチオ, アルキルチオアルキル, アルケニレン, N–スルホンアミド, N–アミド, アミノアルキル, アミノアルキルアミノ, アミノアルキルアリールアルキル, アミノアルキルアリールアルキルアミノ, アミノアルキルアリールオキシ, アミノアルキルオキ

シ、アミノアリール、アミノアリールアルキル、アミノアリールカルボニル、アミノアリールオキシ、アミノアリールオキシアルキル、アミノアリールスルホニル、アリール、アリールアミノ、アリールジオキシ、アリールジアミン、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、アリールオキシアミノ、アリールオキシアミノアルキル、アリールオキシカルボニル、アリールオキシスルホニル、ベンズイミダゾール、ベンゾ[b]フラン、ベンゾ[b]チオフエン、C-アミド、カルボニルアリールアミノ、カルボニルアリールカルボニル、カルボニルアリールオキシ、クロメン、シクロアルキレン、ジスルフィド、フラン、ハロアルキル、イミダゾール、イミダゾリジン、イミダゾリン、インドール、イソチアゾール、イソオキサゾール、モルホリン、オキサジアゾール、オキサゾール、オキシラン、パラチアジン、フェノチアジン、ピペラジン、ピペリジン、プリン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピラゾリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、キノリン、スルホンアミド、スルホニルアルキル、スルホニルアリールアミノ、スルホニルアリールオキシ、スルホニルアリールスルホニル、チアジアゾール、チアゾール、チオフエン、トリアジン、トリアゾール、非置換アゼリジン、ウレイドであってもよく、これは置換されていてもされていなくてもよく;

A²は、最短経路が0-6原子の長さである連結基であり、ここで、連結基中の原子は、置換されていてもされていなくてもよい炭素、または1個の窒素、酸素またはイオウ、または窒素、酸素およびイオウの組み合わせで置き換えられていてもよい炭素であり;

連結基は、アリール、炭素環式、ヘテロアリール、複素環式またはフェニル環であるかこれを含んでいてもよく、これは連結基中に直接存在するか、または連結基に付加されていてもよく;

連結基は、置換されていてもされていなくてもよい1個の原子C、O、SまたはNであってもよく;

連結基は、アシルアルキル、アルケニレン、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアミノ、

アルコキシアリールアルコキシ、アルコキシアリールアルキル、アルコキシアリールアミノ、アルコキシアリールオキシアルキル、アルキルアミノ、アルキルアミノアルキル、アルキルアミノアリールアルキル、アルキルアリール、アルキルアリールアルキル、アルキルアリールアミノ、アルキルアリールオキシ、アルキレン、アルキレンジアミン、アルキレンジオキシ、アルキルオキシ、アルキルオキシアリール、アルキルオキシアリールアルキルオキシ、アルキルオキシアリールオキシアルキル、アルキルスルホニルアミノ、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、アルキニレン、N-スルホンアミド、N-アミド、アミノアルキル、アミノアルキルアミノ、アミノアルキルアリールアルキル、アミノアルキルアリールアルキルアミノ、アミノアルキルアリールオキシ、アミノアルキルオキシ、アミノアリール、アミノアリールアルキル、アミノアリールカルボニル、アミノアリールオキシ、アミノアリールオキシアルキル、アミノアリールスルホニル、アリール、アリールアミノ、オルトまたはパラアリールジオキシ、置換メタ-アリールジオキシ、アリールジアミン、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、アリールオキシアミノ、アリールオキシアミノアルキル、アリールオキシカルボニル、アリールオキシスルホニル、ベンズイミダゾール、ベンゾ[b]フラン、ベンゾ[b]チオフエン、C-アミド、カルボニルアリールアミノ、カルボニルアリールカルボニル、カルボニルアリールオキシ、クロメン、シクロアルキレン、ジスルフィド、フラン、ハロアルキル、イミダゾール、イミダゾリジン、イミダゾリン、インドール、イソチアゾール、イソオキサゾール、モルホリン、オキサジアゾール、オキサゾール、オキシラン、パラチアジン、フェノチアジン、ピペラジン、ピペリジン、プリン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピラゾリジン、ピリミジン、ピリジン、ピロール、ピロリジン、キノリン、スルホンアミド、スルホニルアルキル、スルホニルアリールアミノ、スルホニルアリールオキシ、スルホニルアリールスルホニル、チアジアゾール、チアゾール、チオフエン、トリアジン、トリアゾール、非置換アゼリジン、ウレイドであってもよく、これは置換されていてもされていなくてもよい]

を有する治療上有効量の化合物またはその薬学的に許容しうる塩または溶媒和物および薬学的に許容しうる担体または賦形剤を哺乳動物に投与することを含み、ここで、前記化合物は、蛋白質チロシンホスファターゼシグナル伝達を制御、阻害または調節することの特徴とする方法。

【請求項22】蛋白質チロシンホスファターゼシグナル伝達が、固形癌、神経膠腫、黒色腫、カポジ肉腫、血管腫、卵巣癌、乳癌、肺癌、膵臓癌、肝臓癌、前立腺癌、結腸癌、または類表皮癌である癌に関連する、請求項21記載の方法。

【請求項23】蛋白質チロシンホスファターゼシグナル伝達が、糖尿病に関連する、請求項21記載の方法。

【請求項24】蛋白質チロシンホスファターゼシグナル伝達が、神経変性性疾患に関連する、請求項21記載の方法。

【請求項25】蛋白質チロシンホスファターゼシグナル伝達が、骨粗鬆症に関連する、請求項21記載の方法。

【請求項26】哺乳動物がヒトである、請求項21、22、23、24または25に記載の方法。

【請求項27】Qが CF_3SO_2 である、請求項21記載の方法。

【請求項28】Qが $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{NR}^3$ である、請求項21記載の方法。

【請求項29】Qが $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{R}^4$ である、請求項21記載の方法。

【請求項30】Qが $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)\text{R}^4$ である、請求項21記載の方法。

【請求項31】化合物が式Iを有する、請求項21記載の方法。

【請求項32】化合物が式IIを有する、請求項21記載の方法。

【請求項33】化合物が式IIIを有する、請求項21記載の方法。

【請求項34】 R^2 が、 SO_2R^5 、 NHSO_2R^5 または $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{R}^4$ である、請求項21記載の方法。

【請求項35】Qは、 CF_3SO_2 または $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{NH}$ であり；

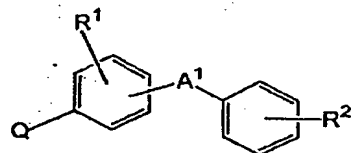
各 R^1 は、独立して、 CF_3 、 $(\text{C}=\text{O})\text{OR}$ 、 $(\text{C}=\text{O})\text{R}^5$ 、 H 、ハロ、 NHR 、 $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{OR}$ 、 $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{R}^5$ 、 NHSO_2R^5 、 NO_2 、 $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}$ 、 OH 、 OR 、 SO_2R^5 またはテトラゾールであり；

各 R^2 は、独立して、 $(\text{C}=\text{O})\text{OR}$ 、 $(\text{C}=\text{O})\text{R}^5$ 、 $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{OR}$ 、 $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{R}^5$ 、 NHR 、 NHSO_2R^5 、 NO_2 、 SO_2R^5 、 $-\text{R}^6-(\text{C}=\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{R}^6-\text{NRR}^3$ 、 $-\text{R}^6$ -テトラゾールまたはテトラゾールであり；

各 n は、独立して、0-2であり；

環Bは、フェニルまたはヘテロアリールであり、これは置換されていてもされていなくてもよく；および連結基 A^1 は、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_2-C_4 アルコキシアルキル、 C_2-C_4 アルキレンジオキシ、 C_2-C_4 アルキルアミノアルキル、 C_2-C_4 アルキレンジアミン、 C_1-C_4 アミド、 $\text{C}_1-\text{C}_4\text{N}$ -アミド、 C_1-C_4 ウレイド、 $\text{C}_0-\text{C}_3\text{N}$ -スルホンアミド、 $\text{C}_0-\text{C}_3\text{S}$ -スルホンアミド、アリールジオキシ、アリールジアミン、アリール、アルキルアリールアルキル、イミダゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、ピラゾール、ピラゾリジン、ピロールまたはトリアゾールである、請求項21記載の方法。

【請求項36】化合物が、式：【化9】



(IV)

【式中、Qは、 CF_3SO_2 または $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{NH}$ であり；

R^1 は、 H または NO_2 であり；

R^2 は、 $(\text{C}=\text{O})\text{OR}$ 、 NHSO_2R^5 または SO_2R^5 であり；および連結基 A^1 は、 C_2-C_4 アルコキシアルキル、アリールジオキシ、アリール、アルキルアリールアルキル、 $\text{C}_1-\text{C}_4\text{N}$ -アミドまたはオキサジアゾールである]またはその薬学的に許容しうる塩または溶媒和物である、請求項21記載の方法。

【請求項37】化合物が、ビス(4-トリフルオロメチルスルホニルベンジル)エーテル；

4-トリフルオロメチルスルホニルベンジル4-トリフルオロメチルスルホニルフェニルエーテル；

N, N-ビス(4-トリフルオロメチルスルホニルベンジル)ベンズアミド；

1, 2-ビス(4-トリフルオロメチルスルホニルフェニル)エタン；

N-(4-トリフルオロメチルスルホニルベンジル)-4-トリフルオロメチルスルホニルベンズアミド；

N-(4-トリフルオロメチルスルホニルベンジル)ベンズアミド；

ビス(4-トリフルオロメチルスルホニルフェニル)ジスルフィド；

ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェニル)ジスルフィド；

3, 5-ビス-(4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-安息香酸メチルエステル；

[3, 5-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-フェニル]-酢酸メ

チルエステル;

3, 5-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-安息香酸メチルエステル;

1, 3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-シクロペンタン;

4-メチル-2, 6-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-安息香酸メチルエステル;

4-[2-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-エトキシ]-安息香酸メチルエステル;

4-[3-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-フェノキシ]-安息香酸;

1-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-5-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル;

{4-[4-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-フェノキシ}酢酸エチルエステル;

4-[3-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-フェノキシ]-安息香酸;

{4-[4-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-フェノキシ}-酢酸エチルエステル;

N-(3-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-2-{2-[(3-トリフルオロメタンスルホニル-フェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-アセトアミド;

N-(3-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-2-{3-[(3-トリフルオロメタンスルホニル-フェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-アセトアミド;

N-(3-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-2-{4-[(3-トリフルオロメタンスルホニル-フェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-アセトアミド;

3, 6-ビス-(モルホリン-4-イルメチル)-2, 5-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-ベンゼン;

[2, 3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-プロピル]-ジメチル-アミン;

N-(2-エチルアミノ-5-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-2-(4-メタンスルホニル-フェニル)-アセトアミド;

2-ヒドロキシ-5-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-テレフタル(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-テレフタル酸ジエチルエステル;

{2-[(3-トリフルオロメタンスルホニル-フェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-酢酸;

{3-[(3-トリフルオロメタンスルホニル-フェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-酢酸;

{4-[(3-トリフルオロメタンスルホニル-フェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-酢酸;

3, 5-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-ベンズアミド;

3, 5-ビス-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-安息香酸;

N-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-2-{2-[(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-アセトアミド;

N-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-2-{3-[(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-アセトアミド;

N-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-2-{4-[(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-アセトアミド;

4-(1-エチル-5-トリフルオロメタンスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-安息香酸メチルエステル;

4-(1-エチル-5-トリフルオロメタンスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-安息香酸;

4-(1-エチル-5-トリフルオロメタンスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-N-ピリジン-4-イル-ベンズアミド;

4-(1-エチル-5-トリフルオロメタンスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-N-(4-メトキシフェニル)-ベンズアミド;

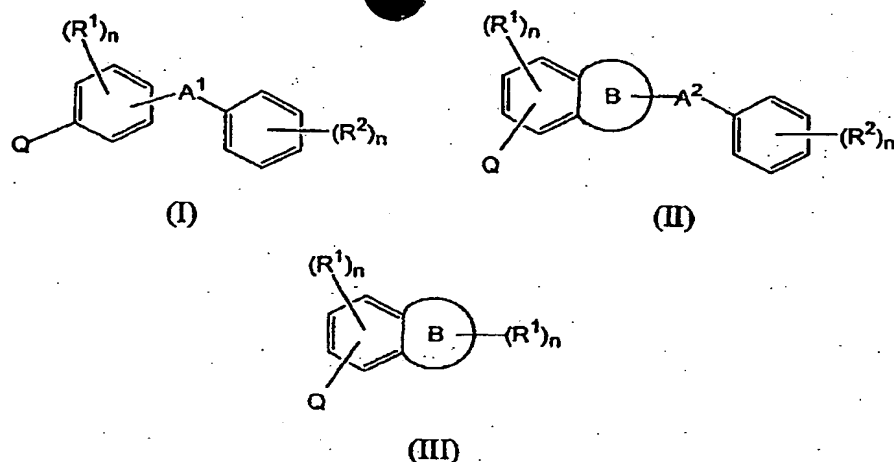
3-[4-(1-エチル-5-トリフルオロメタンスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ベンゾイルアミノ]安息香酸エチルエステル;

4-(1-エチル-5-トリフルオロメタンスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-ベンズアミド;

N-エチル-4-(1-エチル-5-トリフルオロメタンスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-

-イル)-ベンズアミド;
 1-エチル-5-トリフルオロメタンスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-カルボン酸;
 [2-(ベンゾイル-ブチル-アミノ)-2-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-アセチル
 ルアミノ]-酢酸メチルエステル;
 N-ベンジル-N-[ブチルカルバモイル-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-メチ
 ル]ベンズアミド;
 N-[ブチルカルバモイル-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-メチル]-N(2-ヒド
 ロキシ-エチル)-ベンズアミド;
 [2-(アセチル-シクロプロピル-アミノ)-2-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-
 アセチルアミノ]-酢酸エチルエステル;
 [2-(アセチル-メチル-アミノ)-2-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-アセチル
 アミノ]-酢酸エチルエステル;
 [2-(ベンゾイル-シクロヘキシル-アミノ)-2-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)
 -アセチルアミノ]-酢酸エチルエステル;
 N-シクロヘキシル-N-[(2, 6-ジメチル-フェニルカルバモイル)-(4-トリフルオロメタンス
 ルホニル-フェニル)-メチル]-ベンズアミド;
 [2-(アセチル-プロピル-アミノ)-2-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-アセチ
 ルアミノ]-酢酸エチルエステル;
 [2-(アセチル-シクロヘキシル-アミノ)-2-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-
 アセチルアミノ]-酢酸エチルエステル;
 {4-[4-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-
 フェノキシ}-酢酸;
 4-[2-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-エトキシ]-安息香酸;
 2, 5-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-テレフタル酸ジエチ
 ルエステル;
 1-[2, 3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-プロピル]-ピ
 ペリジン;
 4-[2, 3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-プロピル]-モ
 ルホリン;
 [2, 3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-プロピル]-(2-ニ
 トロ-フェニル)アミン;
 1-(2-ニトロ-フェニルアミノ)-3-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキ
 シ)-プロパン-2-オール;
 [2, 3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-プロピル]-(4-ニ
 トロ-フェニル)アミン;
 1-(4-ニトロ-フェニルアミノ)-3-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキ
 シ)-プロパン-2-オール;
 4-[2-ヒドロキシ-3-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-プロピル
 アミノ]ベンゼンスルホンアミド;
 4-[2, 3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-プロピルアミノ]
 ベンゼンスルホンアミド;またはビス-1[4-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル)-フ
 エノキシ]-フェニル}スルホンである, 請求項21記載の方法。
 【請求項38】化合物が, 1, 2-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェニル)エタン;
 1, 2-ビス(2-メチル-4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェニル)エタン;
 1, 3-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェノキシ)-2, 2-ジメチルプロパン;
 1, 3-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェノキシ)プロパン;
 1, 4-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェノキシ)ブタン;
 1, 4-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェノキシ)ベンゼン;
 1-(4-アミノフェノキシ)-4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェノキシベンゼン;
 ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェニル)エーテル;
 1, 3-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェノキシ)ベンゼン;
 2, 5-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェニル)-(1, 3, 4)オキサジアゾール;
 ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェニル)-1, 4-ジイソプロピルベンゼン;
 5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸;

1-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸;
 (2-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-インドール-1-イル)-酢酸;
 1-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸フェニル
 アミド;
 5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸フェニルアミド;
 3-[(1-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボニル)
 -アミノ]-安息香酸;
 3-[(5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-安
 息香酸;
 4-[(5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-安
 息香酸;
 4-[2-(2-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-インドール-1-イル)-アセチ
 ルアミノ]-安息香酸;
 3-[2-(2-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-インドール-1-イル)-アセチ
 ルアミノ]-安息香酸;
 4-[[2-(2-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-インドール-1-イル)-アセチ
 ルアミノ]-メチル]-安息香酸;
 (2-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-インドール-1-イル)-酢酸tert-ブチ
 ルエステル;
 1-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエ
 ステル;
 6-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-ナフタレン-2-カルボン酸;
 N, N-ビス[(6-カルボキシル-ナフタレン-2-イル)メチル]トリフルオロメタンスルホンアミド;
 6-[(メチル-トリフルオロメタンスルホニル-アミノ)-メチル]-ナフタレン-2-カルボン酸;
 [(メチル-トリフルオロメタンスルホニル-アミノ)-メチル]-ナフタレン-2-カルボン酸3-({6
 -[(メチル-トリフルオロメタンスルホニル-アミノ)-メチル]-ナフタレン-2-カルボニル}-
 アミノ)-安息香酸;
 1-tert-ブトキシカルボニルメチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール
 -2-カルボン酸エチルエステル;
 1-カルボキシメチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン
 酸エチルエステル;
 1-tert-ブトキシカルボニルメチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール
 -2-カルボン酸;
 1-カルボキシメチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン
 酸;
 1-カルボキシメチル-5-(N, N-ジトリフルオロメタンスルホニル)アミノ-1H-インドール-
 2-カルボン酸エチルエステル;
 1-tert-ブトキシカルボニルメチル-5-(N, N-ジトリフルオロメタンスルホニル)アミノ-1H
 -インドール-2-カルボン酸エチルエステル;
 1-カルボキシメチル-5-(N, N-ジトリフルオロメタンスルホニル)アミノ-1H-インドール-
 2-カルボン酸;
 1-シクロヘキシルメチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カル
 ボン酸エチルエステル;
 1-ベンジル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸;また
 は1-シクロヘキシルメチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カ
 ルボン酸である, 請求項21記載の方法。
 【請求項39】哺乳動物において癌を治療, 軽減または予防する方法であって, これを必要とする
 哺乳動物に, 式:【化10】



[式中Qは、 CF_3SO_2 、 $CF_3SO_2NR^3$ 、 $CF_3SO_2R^4$ または $CF_3SO_2N(R^3)R^4$ であり、ここで、 R^3 は、H、アルコキシ、アシルまたは C_1-C_3 アルキルであり、このそれぞれは置換されていてもされていなくてもよく、および R^4 は、置換されていてもされていなくてもよいメチレンであり；

各 R^1 は、独立して、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、CN、 $(C=O)OR$ 、 $(C=O)R^5$ 、H、ハロ、NHR、 $NH(C=O)OR$ 、 $NH(C=O)R^5$ 、 NO_2 、 $NHSO_2R^5$ 、 $O(C=O)R$ 、OR、OH、 SO_2R^5 、 $R^4SO_2CF_3$ またはテトラゾールであり、ここで、 R^5 は、 CF_3 、 C_1-C_3 アルキル、NHRであり、Rは、H、 C_1-C_3 アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、これは置換されていてもされていなくてもよく；

各 R^2 は、独立して、 C_1-3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、CN、 $(C=O)OR$ 、 $(C=O)R^5$ 、H、ハロ、 $O(C=O)R$ 、OR、OH、NHR、 $NH(C=O)OR$ 、 $NH(C=O)R^5$ 、 NO_2 、 $NHSO_2R^5$ 、 SO_2R^5 、テトラゾールまたは $X^1-R^6-X^2$ であり、ここで、 X^1 は存在しなくてもよく、存在する場合には、O、N、 $(C=O)$ 、 $(C=O)NH$ 、 $NH(C=O)$ 、 SO_2NH 、 $NHSO_2$ であり、 R^6 は、置換されていてもされていなくてもよい C_1-3 アルキレンであり、 X^2 は、 CF_3 、 $(C=O)OR$ 、 $(C=O)R^5$ 、H、 $NH(C=O)R^5$ 、 $NH(C=O)OR$ 、 $NHSO_2R^5$ 、 NRR^3 、 $O(C=O)R$ 、OR、 SO_2R^5 、テトラゾールであり；

各nは、独立して、0-3であり；

環Bは、アリール、炭素環式、ヘテロアリール、複素環式またはフェニル環であり、これは置換されていてもされていなくてもよく；

A^1 は、最短経路が2-8原子の長さである連結基であり、ここで、連結基中の原子は、置換されていてもされていなくてもよい炭素、または1個の窒素、酸素、イオウ、または窒素、酸素およびイオウの組み合わせで置き換えられている炭素であり；

連結基は、アリール、炭素環式、ヘテロアリール、複素環式またはフェニル環であるかこれを含んでいてもよく、これは連結基中に直接存在してもよくまたは連結基に付加されていてもよく；

連結基は、アシルアルキル、アルケニレン、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアミノ、アルコキシアリールアルコキシ、アルコキシアリールアルキル、アルコキシアリールアミノ、アルコキシアリールオキシアルキル、アルキルアミノ、アルキルアミノアルキル、アルキルアミノアリールアミノアルキル、アルキルアリール、アルキルアリールアルキル、アルキルアリールアミノ、アルキルアリールオキシ、アルキレン、アルキレンジアミン、アルキレンジオキシ、アルキルオキシ、アルキルオキシアリール、アルキルオキシアリールアルキルオキシ、アルキルオキシアリールオキシアルキル、アルキルスルホニルアミノ、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、アルケニレン、N-スルホンアミド、N-アミド、アミノアルキル、アミノアルキルアミノ、アミノアルキルアリールアルキル、アミノアルキルアリールアルキルアミノ、アミノアルキルアリールオキシ、アミノアルキルオキシ、アミノアリール、アミノアリールアルキル、アミノアリールカルボニル、アミノアリールオキシ、ア

ミノアリアルオキシアルキル, アミノアリアルスルホニル, アリアル, アリアルアミノ, アリアルジオキシ, アリアルジアミン, アリアルオキシ, アリアルオキシアルキル, アリアルオキシアミノ, アリアルオキシアミノアルキル, アリアルオキシカルボニル, アリアルオキシスルホニル, ベンズイミダゾール, ベンゾ[b]フラン, ベンゾ[b]チオフェン, C-アミド, カルボニルアリアルアミノ, カルボニルアリアルカルボニル, カルボニルアリアルオキシ, クロメン, シクロアルキレン, ジスルフィド, フラン, ハロアルキル, イミダゾール, イミダゾリジン, イミダゾリン, インドール, イソチアゾール, イソオキサゾール, モルホリン, オキサジアゾール, オキサゾール, オキシラン, パラチアジン, フェノチアジン, ピペラジン, ピペリジン, プリン, ピラン, ピラジン, ピラゾール, ピラゾリジン, プリミジン, ピロール, ピロリジン, キノリン, スルホンアミド, スルホニルアルキル, スルホニルアリアルアミノ, スルホニルアリアルオキシ, スルホニルアリアルスルホニル, チアジアゾール, チアゾール, チオフェン, トリアジン, トリアゾール, 非置換アゼリジン, またはウレイドであってもよく, これは置換されていてもされていなくてもよく;

A²は, 最短経路が0-6原子の長さである連結基であり, 連結基中の原子は置換されていてもされていなくてもよい炭素, または1個の窒素, 酸素またはイオウ, または窒素, 酸素およびイオウの組み合わせで置き換えられている炭素であり;

連結基は, アリアル, 炭素環式, ヘテロアリアル, 複素環式またはフェニル環であるかこれを含んでいてもよく, これは, 連結基中に直接存在するかまたは連結基に付加されていてもよく;

連結基は, 置換されていてもされていなくてもよい1個の原子C, O, SまたはNであってもよく;

連結基は, アシルアルキル, アルケニレン, アルコキシ, アルコキシアルキル, アルコキシアミノ, アルコキシアリアルアルコキシ, アルコキシアリアルアルキル, アルコキシアリアルアミノ, アルコキシアリアルオキシアルキル, アルキルアミノ, アルキルアミノアルキル, アルキルアミノアリアルアルキル, アルキルアリアル, アルキルアリアルアルキル, アルキルアリアルアミノ, アルキルアリアルオキシ, アルキレン, アルキレンジアミン, アルキレンジオキシ, アルキルオキシ, アルキルオキシアリアル, アルキルオキシアリアルアルキルオキシ, アルキルオキシアリアルオキシアルキル, アルキルスルホニルアミノ, アルキルチオ, アルキルチオアルキル, アルケニレン, N-スルホンアミド, N-アミド, アミノアルキル, アミノアルキルアミノ, アミノアルキルアリアルアルキル, アミノアルキルアリアルアルキルアミノ, アミノアルキルアリアルオキシ, アミノアルキルオキシ, アミノアリアル, アミノアリアルアルキル, アミノアリアルカルボニル, アミノアリアルオキシ, アミノアリアルオキシアルキル, アミノアリアルスルホニル, アリアル, アリアルアミノ, オルトまたはパラアリアルジオキシ, 置換メタ-アリアルジオキシ, アリアルジアミン, アリアルオキシ, アリアルオキシアルキル, アリアルオキシアミノ, アリアルオキシアミノアルキル, アリアルオキシカルボニル, アリアルオキシスルホニル, ベンズイミダゾール, ベンゾ[b]フラン, ベンゾ[b]チオフェン, C-アミド, カルボニルアリアルアミノ, カルボニルアリアルカルボニル, カルボニルアリアルオキシ, クロメン, シクロアルキレン, フラン, ハロアルキル, イミダゾール, イミダゾリジン, イミダゾリン, インドール, イソチアゾール, イソオキサゾール, モルホリン, オキサジアゾール, オキサゾール, オキシラン, パラチアジン, フェノチアジン, ピペラジン, ピペリジン, プリン, ピラン, ピラジン, ピラゾール, ピラゾリジン, プリミジン, ピリジン, ピロール, ピロリジン, キノリン, スルホンアミド, スルホニルアルキル, スルホニルアリアルアミノ, スルホニルアリアルオキシ, スルホニルアリアルスルホニル, チアジアゾール, チアゾール, チオフェン, トリアジン, トリアゾール, 非置換アゼリジン, ウレイドであってもよく, これは置換されていてもされていなくてもよい]

を有する治療上有効量の化合物またはその薬学的に許容しうる塩または溶媒和物および薬学的に許容しうる担体または賦形剤を投与することを含む方法。

【請求項40】哺乳動物がヒトである, 請求項39記載の方法。

【請求項41】式中, Qは, CF₃SO₂またはCF₃SO₂NHであり;

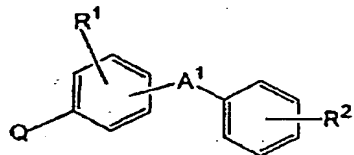
各R¹は, 独立して, CF₃, (C=O)OR, (C=O)R⁵, H, ハロ, NHR, NH(C=O)OR, NH(C=O)R⁵, NHSO₂R⁵, NO₂, O(C=O)R, OH, OR, SO₂R⁵またはテトラゾールであり;

各R²は, 独立して, (C=O)OR, (C=O)R⁵, NH(C=O)OR, NH(C=O)R⁵, NHR, NHSO₂R⁵, NO₂, SO₂R⁵, -R⁶-(C=O)OR, -R⁶-NRR³, -R⁶-テトラゾールまたはテトラゾールであり;

各nは, 独立して, 0-2であり;

環Bは, フェニルまたはヘテロアリアルであり, これは置換されていてもされていなくてもよく; およ

び連結基 A^1 は、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_2-C_4 アルコシアルキル、 C_2-C_4 アルキレンジオキシ、 C_2-C_4 アルキルアミノアルキル、 C_2-C_4 アルキレンジアミン、 C_1-C_4 アミド、 C_1-C_4 N-アミド、 C_1-C_4 ウレイド、 C_0-C_3 N-スルホンアミド、 C_0-C_3 S-スルホンアミド、アリールジオキシ、アリールジアミン、アリール、アルキルアリールアルキル、イミダゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、ピラゾール、ピラゾリジン、ピロールまたはトリアゾールである、請求項39記載の方法。
【請求項42】化合物が、式：【化11】



(IV)

【式中、Qは CF_3SO_2 または CF_3SO_2NH であり；

R^1 は、Hまたは NO_2 であり；

R^2 は、 $(C=O)OR$ 、 $NHSO_2R^5$ または SO_2R^5 であり；および連結基 A^1 は、 C_2-C_4 アルコシアルキル、アリールジオキシ、アリール、アルキルアリールアルキル、 C_1-C_4 N-アミドまたはオキサジアゾールである】またはその薬学的に許容しうる塩または溶媒和物である、請求項39記載の方法。

【請求項43】化合物が、ビス(4-トリフルオロメチルスルホニルベンジル)エーテル；

4-トリフルオロメチルスルホニルベンジル4-トリフルオロメチルスルホニルフェニルエーテル；

N, N-ビス(4-トリフルオロメチルスルホニルベンジル)ベンズアミド；

1, 2-ビス(4-トリフルオロメチルスルホニルフェニル)エタン；

N-(4-トリフルオロメチルスルホニルベンジル)-4-トリフルオロメチルスルホニルベンズアミド；

N-(4-トリフルオロメチルスルホニルベンジル)ベンズアミド；

ビス(4-トリフルオロメチルスルホニルフェニル)ジスルフィド；

ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェニル)ジスルフィド；

3, 5-ビス-(4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-安息香酸メチルエステル；

[3, 5-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-フェニル]-酢酸メチルエステル；

3, 5-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-安息香酸メチルエステル；

1, 3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-シクロペンタン；

4-メチル-2, 6-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-安息香酸メチルエステル；

4-[2-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-エトキシ]-安息香酸メチルエステル；

4-[3-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-フェノキシ]-安息香酸；

1-(3, 5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)-5-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル；

{4-[4-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-フェノキシ}-酢酸エチルエステル；

4-[3-(4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-フェノキシ]-安息香酸；

{4-[4-(4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-フェノキシ}-酢酸エチルエステル；

N-(3-トリフルオロメチルスルホニルフェニル)-2-{2-[(3-トリフルオロメチルスルホニルフェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-アセトアミド；

N-(3-トリフルオロメチルスルホニルフェニル)-2-{3-[(3-トリフルオロメチルスルホニルフェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-アセトアミド；

N-(3-トリフルオロメチルスルホニルフェニル)-2-{4-[(3-トリフルオロメチルスルホニルフェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-アセトアミド；

ルーフェニルカルバモイル)ーメチル]ーフェニル}ーアセトアミド;
 3, 6ービスー(モルホリンー4ーイルメチル)ー2, 5ービスー(2ーニトロー4ートリフルオロメタン
 スルホニルフェノキシ)ーベンゼン;
 [2, 3ービスー(2ーニトロー4ートリフルオロメタンスルホニルーフェノキシ)ープロピル]ージメチ
 ルーアミン;
 Nー(2ーエチルアミノー5ートリフルオロメタンスルホニルーフェニル)ー2ー(4ーメタンスルホニ
 ルーフェニル)ーアセトアミド;
 2ーヒドロキシー5ー(2ーニトロー4ートリフルオロメタンスルホニルーフェノキシ)ーテレフタル酸
 ジエチルエステル;
 {2ー[(3ートリフルオロメタンスルホニルーフェニルカルバモイル)ーメチル]ーフェニル}ー酢酸;
 {3ー[(3ートリフルオロメタンスルホニルーフェニルカルバモイル)ーメチル]ーフェニル}ー酢酸;
 {4ー[(3ートリフルオロメタンスルホニルーフェニルカルバモイル)ーメチル]ーフェニル}ー酢酸;
 3, 5ービスー(2ーニトロー4ートリフルオロメタンスルホニルーフェノキシ)ーベンズアミド;
 3, 5ービスー(4ートリフルオロメタンスルホニルーフェノキシ)ー安息香酸;
 Nー(4ートリフルオロメタンスルホニルーフェニル)ー2ー{2ー[(4ートリフルオロメタンスルホニ
 ルーフェニルカルバモイル)ーメチル]ーフェニル}ーアセトアミド;
 Nー(4ートリフルオロメタンスルホニルーフェニル)ー2ー{3ー[(4ートリフルオロメタンスルホニ
 ルフェニルカルバモイル)ーメチル]ーフェニル}ーアセトアミド;
 Nー(4ートリフルオロメタンスルホニルーフェニル)ー2ー{4ー[(4ートリフルオロメタンスルホニ
 ルフェニルカルバモイル)ーメチル]ーフェニル}ーアセトアミド;
 4ー(1ーエチルー5ートリフルオロメタンスルホニルー1Hーベンゾイミダゾールー2ーイル)ー安
 息香酸メチルエステル;
 4ー(1ーエチルー5ートリフルオロメタンスルホニルー1Hーベンゾイミダゾールー2ーイル)ー安
 息香酸;
 4ー(1ーエチルー5ートリフルオロメタンスルホニルー1Hーベンゾイミダゾールー2ーイル)ーN
 ーピリジンー4ーイルベンズアミド;
 4ー(1ーエチルー5ートリフルオロメタンスルホニルー1Hーベンゾイミダゾールー2ーイル)ーN
 ー(4ーメトキシーフェニル)ーベンズアミド;
 3ー[4ー(1ーエチルー5ートリフルオロメタンスルホニルー1Hーベンゾイミダゾールー2ーイル)
 ーベンゾイルアミノ]ー安息香酸エチルエステル;
 4ー(1ーエチルー5ートリフルオロメタンスルホニルー1Hーベンゾイミダゾールー2ーイル)ーN
 (2ーピロリジンー1ーイルエチル)ーベンズアミド;
 Nーエチルー4ー(1ーエチルー5ートリフルオロメタンスルホニルー1Hーベンゾイミダゾールー2
 ーイル)ーベンズアミド;
 1ーエチルー5ートリフルオロメタンスルホニルー1Hーベンゾイミダゾールー2ーカルボン酸;
 [2ー(ベンゾイルーブチルーアミノ)ー2ー(4ートリフルオロメタンスルホニルーフェニル)ーアセチ
 ルアミノ]ー酢酸メチルエステル;
 NーベンジルーNー[ブチルカルバモイルー(4ートリフルオロメタンスルホニルーフェニル)ーメチ
 ル]ーベンズアミド;
 Nー[ブチルカルバモイルー(4ートリフルオロメタンスルホニルーフェニル)ーメチル]ーN(2ーヒド
 ロキシーエチル)ーベンズアミド;
 [2ー(アセチルーシクロプロピルーアミノ)ー2ー(4ートリフルオロメタンスルホニルーフェニル)ー
 アセチルアミノ]ー酢酸エチルエステル;
 [2ー(アセチルーメチルーアミノ)ー2ー(4ートリフルオロメタンスルホニルーフェニル)ーアセチル
 アミノ]ー酢酸エチルエステル;
 [2ー(ベンゾイルーシクロヘキシルーアミノ)ー2ー(4ートリフルオロメタンスルホニルーフェニル)
 ーアセチルアミノ]ー酢酸エチルエステル;
 NーシクロヘキシルーNー[(2, 6ージメチルーフェニルカルバモイル)ー(4ートリフルオロメタンス
 ルホニルーフェニル)ーメチル]ーベンズアミド;
 [2ー(アセチループロピルーアミノ)ー2ー(4ートリフルオロメタンスルホニルーフェニル)ーアセチ
 ルアミノ]ー酢酸エチルエステル;
 [2ー(アセチルーシクロヘキシルーアミノ)ー2ー(4ートリフルオロメタンスルホニルーフェニル)ー
 アセチルアミノ]酢酸エチルエステル;
 {4ー[4ー(2ーニトロー4ートリフルオロメタンスルホニルーフェノキシ)ーベンゼンスルホニル]ー

フェノキシ酢酸;

4-[2-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-エトキシ]-安息香酸;
2, 5-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-テレフタル酸ジエチルエステル;

1-[2, 3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-プロピル]-ペリジン;

4-[2, 3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-プロピル]-モルホリン;

[2, 3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-プロピル]-(2-ニトロ-フェニル)アミン;

1-(2-ニトロ-フェニルアミノ)-3-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-プロパン-2-オール;

[2, 3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-プロピル]-(4-ニトロ-フェニル)アミン;

1-(4-ニトロ-フェニルアミノ)-3-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-プロパン-2-オール;

4-[2-ヒドロキシ-3-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-プロピルアミノ]-ベンゼンスルホンアミド;

4-[2, 3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-プロピルアミノ]-ベンゼンスルホンアミド;またはビス-[[4-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル)-フェノキシ]-フェニル]スルホンである, 請求項39記載の方法。

【請求項44】化合物が, 1, 2-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェニル)エタン;

1, 2-ビス(2-メチル-4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェニル)エタン;

1, 3-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェノキシ)-2, 2-ジメチルプロパン;

1, 3-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェノキシ)プロパン;

1, 4-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェノキシ)ブタン;

1, 4-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェノキシ)ベンゼン;

1-(4-アミノフェノキシ)-4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェノキシベンゼン;

ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェニル)エーテル;

1, 3-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェノキシ)ベンゼン;

2, 5-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェニル)-(1, 3, 4)オキサジアゾール;

ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェニル)-1, 4-ジイソプロピルベンゼン;

5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸;

1-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸;

(2-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-インドール-1-イル)-酢酸;

1-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸フェニルアミド;

5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸フェニルアミド;

3-[(1-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-安息香酸;

3-[(5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-安息香酸;

4-[(5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-安息香酸;

4-[2-(2-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-インドール-1-イル)-アセチルアミノ]-安息香酸;

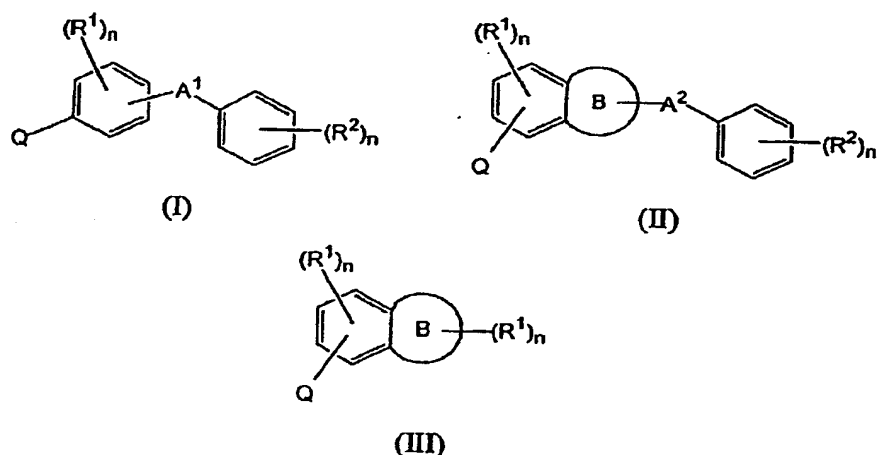
3-[2-(2-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-インドール-1-イル)-アセチルアミノ]-安息香酸;

4-[[2-(2-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-インドール-1-イル)-アセチルアミノ]-メチル]安息香酸;

(2-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-インドール-1-イル)-酢酸tert-ブチルエステル;

1-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル;

6-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-ナフタレン-2-カルボン酸;
 N, N-ビス[(6-カルボキシル-ナフタレン-2-イル)メチル]トリフルオロメタンスルホンアミド;
 6-[(メチル-トリフルオロメタンスルホニル-アミノ)-メチル]-ナフタレン-2-カルボン酸;
 3-({6-[(メチル-トリフルオロメタンスルホニル-アミノ)-メチル]-ナフタレン-2-カルボ
 ニル}-アミノ)-安息香酸;
 1-tert-ブトキシカルボニルメチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール
 -2-カルボン酸エチルエステル;
 エチル1-カルボキシメチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カ
 ルボン酸エチルエステル;
 1-tert-ブトキシカルボニルメチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール
 -2-カルボン酸;
 1-カルボキシメチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン
 酸;
 1-カルボキシメチル-5-(N, N-ジトリフルオロメタンスルホニル)アミノ-1H-インドール-
 2-カルボン酸エチルエステル;
 1-tert-ブトキシカルボニルメチル-5-(N, N-ジトリフルオロメタンスルホニル)アミノ-1H
 -インドール-2-カルボン酸エチルエステル;
 1-カルボキシメチル-5-(N, N-ジトリフルオロメタンスルホニル)アミノ-1H-インドール-
 2-カルボン酸;
 1-シクロヘキシルメチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カル
 ボン酸エチルエステル;
 1-ベンジル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸;また
 は1-シクロヘキシルメチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カル
 ボン酸である, 請求項39記載の方法。
 【請求項45】前記癌が固形癌である, 請求項39記載の方法。
 【請求項46】前記癌が, 神経膠腫, 黒色腫, 腺癌, カポジ肉腫および血管腫からなる群より選択
 される, 請求項39記載の方法。
 【請求項47】前記癌が, 卵巣, 乳, 肺, 脾臓, 肝臓, 前立腺, 結腸, 精巣, および類表皮癌からな
 る群より選択される, 請求項39記載の方法。
 【請求項48】細胞において蛋白質チロシンホスファターゼシグナル伝達を制御, 阻害または調節
 する方法であって, 式:【化12】



「式中, Q は, CF_3SO_2 , $CF_3SO_2NR^3$, $CF_3SO_2R^4$ または $CF_3SO_2N(R^3)R^4$ であり, ここで, R^3
 は, H, アルコキシ, アシルまたは C_1-C_3 アルキルであり, それぞれは置換されていてもされてい
 なくてもよく, および R^4 は置換されていてもされていなくてもよいメチレンであり;
 各 R^1 は, 独立して, C_1-C_3 アルキル, C_1-C_3 ハロアルキル, CN, $(C=O)OR$, $(C=O)R^5$, H,
 ハロ, NHR , $NH(C=O)OR$, $NH(C=O)R^5$, NO_2 , $NHSO_2R^5$, $O(C=O)R$, OR , OH , SO_2

R^5 , $R^4SO_2CF_3$ またはテトラゾールであり、式中、 R^5 は、 CF_3 , C_1-C_3 アルキル, NHR であり、ここで R は H , C_1-C_3 アルキル, アリールまたはヘテロアリールであり、これは置換されていてもされていなくてもよく;

各 R^2 は、独立して、 C_1-C_3 アルキル, C_1-C_3 ハロアルキル, CN , $(C=O)OR$, $(C=O)R^5$, H , ハロ, $O(C=O)R$, OR , OH , NHR , $NH(C=O)OR$, $NH(C=O)R^5$, NO_2 , $NHSO_2R^5$, SO_2R^5 , テトラゾール, または $X^1-R^6-X^2$ であり、式中、 X^1 は、存在してもしなくてもよく、存在する場合には、 O , N , $(C=O)$, $(C=O)NH$, $NH(C=O)$, SO_2NH , $NHSO_2$ であり、 R^6 は置換されていてもされていなくてもよい $C1-3$ アルキレンであり、 X^2 は CF_3 , $(C=O)OR$, $(C=O)R^5$, H , $NH(C=O)R^5$, $NH(C=O)OR$, $NHSO_2R^5$, NRR^3 , $O(C=O)R$, OR , SO_2R^5 , テトラゾールであり;

各 n は、独立して、 $0-3$ であり;

環 B は、アリール, 炭素環式, ヘテロアリール, 複素環式またはフェニル環であり、これは置換されていてもされていなくてもよく;

A^1 は最短経路が $2-8$ 原子の長さである連結基であり、連結基中の原子は置換されていてもされていなくてもよい炭素, または1個の窒素, 酸素またはイオウ, または窒素, 酸素およびイオウの組み合わせで置き換えられている炭素であり;

連結基は、アリール, 炭素環式, ヘテロアリール, 複素環式またはフェニル環であるかこれを含んでいてもよく、これは連結基中に直接存在するかまたは連結基に付加されていてもよく;

連結基は、アシルアルキル, アルケニレン, アルコキシ, アルコキシアルキル, アルコキシアミノ, アルコキシアリールアルコキシ, アルコキシアリールアルキル, アルコキシアリールアミノ, アルコキシアリールオキシアルキル, アルキルアミノ, アルキルアミノアルキル, アルキルアミノアリールアミノアルキル, アルキルアリール, アルキルアリールアルキル, アルキルアリールアミノ, アルキルアリールオキシ, アルキレン, アルキレンジアミン, アルキレンジオキシ, アルキルオキシ, アルキルオキシアリール, アルキルオキシアリールアルキルオキシ, アルキルオキシアリールオキシアルキル, アルキルスルホニルアミノ, アルキルチオ, アルキルチオアルキル, アルキニレン, N -スルホンアミド, N -アミド, アミノアルキル, アミノアルキルアミノ, アミノアルキルアリールアルキル, アミノアルキルアリールアルキルアミノ, アミノアルキルアリールオキシ, アミノアルキルオキシ, アミノアリール, アミノアリールアルキル, アミノアリールカルボニル, アミノアリールオキシ, アミノアリールオキシアルキル, アミノアリールスルホニル, アリール, アリールアミノ, アリールジオキシ, アリールジアミン, アリールオキシ, アリールオキシアルキル, アリールオキシアミノ, アリールオキシアミノアルキル, アリールオキシカルボニル, アリールオキシスルホニル, ベンズイミダゾール, ベンゾ[b]フラン, ベンゾ[b]チオフェン, C -アミド, カルボニルアリールアミノ, カルボニルアリールカルボニル, カルボニルアリールオキシ, クロメン, シクロアルキレン, ジスルフィド, フラン, ハロアルキル, イミダゾール, イミダゾリジン, イミダゾリン, インドール, イソチアゾール, イソオキサゾール, モルホリン, オキサジアゾール, オキサゾール, オキシラン, パラチアジン, フェノチアジン, ピペラジン, ピペリジン, プリン, ピラン, ピラジン, ピラゾール, ピラゾリジン, ピリミジン, ピリジン, ピロール, ピロリジン, キノリン, スルホンアミド, スルホニルアルキル, スルホニルアリールアミノ, スルホニルアリールオキシ, スルホニルアリールスルホニル, チアジアゾール, チアゾール, チオフェン, トリアジン, トリアゾール, 非置換アゼリジン, ウレイドであってもよく、これは置換されていてもされていなくてもよく;

A^2 は最短経路が $0-6$ 原子の長さである連結基であり、連結基中の原子は、置換されていてもされていなくてもよい炭素, または1個の窒素, 酸素またはイオウ, または窒素, 酸素およびイオウの組み合わせで置き換えられている炭素であり;

連結基は、アリール, 炭素環式, ヘテロアリール, 複素環式またはフェニル環であるかこれを含んでいてもよく、これは連結基中に直接存在していてもよくまたは連結基に付加されていてもよく;

連結基は、置換されていてもされていなくてもよい1個の原子 C , O , S または N であってもよく;

連結基は、アシルアルキル, アルケニレン, アルコキシ, アルコキシアルキル, アルコキシアミノ, アルコキシアリールアルコキシ, アルコキシアリールアルキル, アルコキシアリールアミノ, アルコキシアリールオキシアルキル, アルキルアミノ, アルキルアミノアルキル, アルキルアミノアリールアミノアルキル, アルキルアリール, アルキルアリールアルキル, アルキルアリールアミノ, アルキ

ルアリールオキシ, アルキレン, アルキレンジアミン, アルキレンジアミン, アルキルオキシ, アルキルオキシアリール, アルキルオキシアリールアルキルオキシ, アルキルオキシアリールオキシアルキル, アルキルスルホニルアミノ, アルキルチオ, アルキルチオアルキル, アルキニレン, N-スルホンアミド, N-アミド, アミノアルキル, アミノアルキルアミノ, アミノアルキルアリールアルキル, アミノアリール, アミノアリールアルキル, アミノアリールカルボニル, アミノアリールオキシ, アミノアリールオキシアルキル, アミノアリールスルホニル, アリール, アリールアミノ, オルトまたはパラアリールジオキシ, 置換メタ-アリールジオキシ, アリールジアミン, アリールオキシ, アリールオキシアルキル, アリールオキシアミノ, アリールオキシアミノアルキル, アリールオキシカルボニル, アリールオキシスルホニル, ベンズイミダゾール, ベンゾ[b]フラン, ベンゾ[b]チオフェン, C-アミド, カルボニルアリールアミノ, カルボニルアリールカルボニル, カルボニルアリールオキシ, クロメン, シクロアルキレン, フラン, ハロアルキル, イミダゾール, イミダゾリジン, イミダゾリン, インドール, イソチアゾール, イソオキサゾール, モルホリン, オキサジアゾール, オキサゾール, オキシラン, パラチアジン, フェノチアジン, ピペラジン, ピペリジン, プリン, ピラン, ピラジン, ピラゾール, ピラゾリジン, ピリミジン, ピリジン, ピロール, ピロリジン, キノリン, スルホンアミド, スルホニルアルキル, スルホニルアリールアミノ, スルホニルアリールオキシ, スルホニルアリールスルホニル, チアジアゾール, チアゾール, チオフェン, トリアジン, トリアゾール, 非置換アゼリジン, ウレイドであってもよく, これは置換されていてもされていなくてもよい]

を有する有効量の化合物またはその薬学的に許容しうる塩または溶媒和物を細胞に投与することを含み, ここで, 前記化合物は, 蛋白質チロシンホスファターゼシグナル伝達を制御, 阻害または調節することを特徴とする方法。

【請求項49】細胞においてリン酸結合蛋白質の活性を阻害, 制御または調節する方法であって, 細胞を有効量の分子量2000ダルトン未満の化合物またはその薬学的に許容しうる塩または溶媒和物と接触させることを含み, ここで, 化合物は $C(R^{11})FaSO_bZ-$, および $R^{12}SO_bC(R^{11})Fm-$ からなる群より選択される少なくとも1つの官能基を含み;

aは1, 2または3であり, bは1または2であり, mは1または2であり;

ZはCまたはNであり;

R^{11} は, 存在してもしなくてもよく, 存在する場合には, 独立して, H, ハロ, C_1-C_4 アルキル, C_2-C_4 アルケニルまたは C_1-C_4 ハロアルキルであり, これは置換されていてもされていなくてもよく;

R^{12} は, C_1-C_3 ハロアルキル, C_1-C_3 アルキルであり, これは置換されていてもされていなくてもよく, またはNであり, これは置換されていてもされていなくてもよい;

ここで, 化合物はリン酸結合蛋白質の活性を制御, 阻害または調節する, ことを特徴とする方法。

【請求項50】化合物が式 $C(R^{11})FaSO_bZR^{13}$ または $R^{12}SO_bC(R^{11})FmR^{13}$ を有し, ここで, ZR^{13} または R^{13} は, 置換されていてもされていなくてもよい, アミド, アミン, エステル, エーテル, 単環ヘテロ環, 多環式ヘテロ環, 非環状炭化水素, 単環脂肪族炭化水素, 多環式脂肪族炭化水素, 単環芳香族炭化水素, 多環式芳香族炭化水素, 大環状化合物, ヌクレオシド, ヌクレオチド, オリゴアミド, オリゴアミン, オリゴエステル, オリゴエーテル, オリゴヌクレオチド, オリゴサッカライド, オリゴ尿素, オリゴウレタン, ペプチド, ペプチドオリゴマー, サッカライド, ステロイド, 尿素, ウレタンである, 請求項49記載の方法。

【請求項51】化合物が, 式 CF_3SO_2- , CF_3SO_2N- , CF_3SO_2C- , CF_3SO_2CO- , CF_3SO_2CN- , $CF_3CF_2SO_2-$ または CHF_2SO_2- を有する, 請求項50記載の方法。

【請求項52】化合物が, 2-[4-(ジフルオロメチルスルホニル)-フェニル]-5-ナフタレン-2-イル-オキサゾール;

[2-ニトロ-4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロ-エタンスルホニル)-フェニル]-p-トリル-アミン;

ビス(4-トリフルオロメチルスルホニルベンジル)エーテル;

4-トリフルオロメチルスルホニルベンジル4-トリフルオロメチルスルホニルフェニルエーテル;

N, N-ビス(4-トリフルオロメチルスルホニルベンジル)ベンズアミド;

1, 2-ビス(4-トリフルオロメチルスルホニルフェニル)エタン;

N-(4-トリフルオロメチルスルホニルベンジル)-4-トリフルオロメチルスルホニルベンズアミド;

N-(4-トリフルオロメチルスルホニルベンジル)ベンズアミド;
 ビス(4-トリフルオロメチルスルホニルフェニル)ジスルフィド;
 ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェニル)ジスルフィド;
 3, 5-ビス-(4-トリフルオロメチルスルホニル-フェノキシ)-安息香酸メチルエステル;
 [3, 5-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニル-フェノキシ)-フェニル]-酢酸メチルエステル;
 3, 5-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニル-フェノキシ)-安息香酸メチルエステル;
 1, 3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニル-フェノキシ)-シクロペンタン;
 4-メチル-2, 6-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニル-フェノキシ)-安息香酸メチルエステル;
 4-[2-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニル-フェノキシ)-エトキシ]-安息香酸メチルエステル;
 4-[3-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニル-フェノキシ)-フェノキシ]-安息香酸;
 1-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-5-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニル-フェノキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル;
 {4-[4-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-フェノキシ}-酢酸エチルエステル;
 4-[3-(4-トリフルオロメチルスルホニル-フェノキシ)-フェノキシ]-安息香酸;
 {4-[4-(4-トリフルオロメチルスルホニル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-フェノキシ}-酢酸エチルエステル;
 N-(3-トリフルオロメチルスルホニル-フェニル)-2-{2-[(3-トリフルオロメチルスルホニル)フェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-アセトアミド;
 N-(3-トリフルオロメチルスルホニル-フェニル)-2-{3-[(3-トリフルオロメチルスルホニル)フェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-アセトアミド;
 N-(3-トリフルオロメチルスルホニル-フェニル)-2-{4-[(3-トリフルオロメチルスルホニル)フェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-アセトアミド;
 3, 6-ビス-(モルホリン-4-イルメチル)-2, 5-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニル-フェノキシ)-ベンゼン;
 [2, 3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニル-フェノキシ)-プロピル]-ジメチル-アミン;
 N-(2-エチルアミノ-5-トリフルオロメチルスルホニル-フェニル)-2-(4-メチルスルホニル-フェニル)-アセトアミド;
 2-ヒドロキシ-5-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニル-フェノキシ)-テレフタル酸ジエチルエステル;
 {2-[(3-トリフルオロメチルスルホニル)フェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-酢酸;
 {3-[(3-トリフルオロメチルスルホニル)フェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-酢酸;
 {4-[(3-トリフルオロメチルスルホニル)フェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-酢酸;
 3, 5-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニル-フェノキシ)-ベンズアミド;
 3, 5-ビス-(4-トリフルオロメチルスルホニル-フェノキシ)-安息香酸;
 N-(4-トリフルオロメチルスルホニル-フェニル)-2-{2-[(4-トリフルオロメチルスルホニル)フェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-アセトアミド;
 N-(4-トリフルオロメチルスルホニル-フェニル)-2-{3-[(4-トリフルオロメチルスルホニル)フェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-アセトアミド;
 N-(4-トリフルオロメチルスルホニル-フェニル)-2-{4-[(4-トリフルオロメチルスルホニル)フェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-アセトアミド;
 4-(1-エチル-5-トリフルオロメチルスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-安息香酸メチルエステル;
 4-(1-エチル-5-トリフルオロメチルスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-安息香酸;
 4-(1-エチル-5-トリフルオロメチルスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-N-ピリジン-4-イル-ベンズアミド;
 4-(1-エチル-5-トリフルオロメチルスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-N-(4-メトキシフェニル)-ベンズアミド;

3-[4-(1-エチル-5-トリフルオロメタンスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-
 -ベンゾイルアミノ]-安息香酸エチルエステル;
 4-(1-エチル-5-トリフルオロメタンスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-N(2-
 -ピロリジン-1-イル-エチル)-ベンズアミド;
 N-エチル-4-(1-エチル-5-トリフルオロメタンスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-
 -イル)-ベンズアミド;
 (1-エチル-5-トリフルオロメタンスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ベンズ
 アミド1-エチル-5-トリフルオロメタンスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-カルボン
 酸;
 [2-(ベンゾイル-ブチル-アミノ)-2-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-アセチ
 ルアミノ]-酢酸メチルエステル;
 N-ベンジル-N[ブチルカルバモイル-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-メチル]
 ベンズアミド;
 N-[ブチルカルバモイル-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-メチル]-N(2-ヒド
 ロキシ-エチル)-ベンズアミド;
 [2-(アセチル-シクロプロピル-アミノ)-2-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-
 アセチルアミノ]-酢酸エチルエステル;
 [2-(アセチル-メチル-アミノ)-2-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-アセチル
 アミノ]-酢酸エチルエステル;
 [2-(ベンゾイル-シクロヘキシル-アミノ)-2-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-
 アセチルアミノ]-酢酸エチルエステル;
 N-シクロヘキシル-N-[(2,6-ジメチル-フェニルカルバモイル)-(4-トリフルオロメタン
 スルホニル-フェニル)-メチル]-ベンズアミド;
 [2-(アセチル-プロピル-アミノ)-2-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-アセチ
 ルアミノ]-酢酸エチルエステル;
 [2-(アセチル-シクロヘキシル-アミノ)-2-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-
 アセチルアミノ]-酢酸エチルエステル;
 {4-[4-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-
 フェノキシ}-酢酸;
 4-[2-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-エトキシ]-安息香酸;
 2,5-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-テレフタル酸ジエチ
 ルエステル;
 1-[2,3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-プロピル]-ピ
 ペリジン;
 4-[2,3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-プロピル]-モ
 ルホリン;
 [2,3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-プロピル]-(2-ニ
 トロ-フェニル)アミン;
 1-(2-ニトロ-フェニルアミノ)-3-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキ
 シ)-プロパン-2-オール;
 [2,3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-プロピル]-(4-ニ
 トロ-フェニル)アミン;
 1-(4-ニトロ-フェニルアミノ)-3-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキ
 シ)-プロパン-2-オール;
 4-[2-ヒドロキシ-3-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-プロピル
 アミノ]-ベンゼンスルホンアミド;
 4-[2,3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-プロピルアミノ]
 ベンゼンスルホンアミド;
 ビス-[[4-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル)-フェノキシ]-フェニル]スルホン;
 1,2-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェニル)エタン;
 1,2-ビス(2-メチル-4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェニル)エタン;
 1,3-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェノキシ)-2,2-ジメチルプロパン;
 1,3-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェノキシ)プロパン;
 1,4-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェノキシ)ブタン;

1, 4-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェノキシ)ベンゼン;
 1-(4-アミノフェノキシ)-4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェノキシベンゼン;
 ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェニル)エーテル;
 1, 3-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェノキシ)ベンゼン;
 2, 5-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェニル)-(1, 3, 4)オキサジアゾール;
 ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェニル)-1, 4-ジイソプロピルベンゼン;
 5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸;
 1-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸;
 (2-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-インドール-1-イル)-酢酸;
 1-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸フェニルアミド;
 5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸フェニルアミド;
 3-[(1-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-安息香酸;
 3-[(5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-安息香酸;
 4-[(5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-安息香酸;
 4-[2-(2-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-インドール-1-イル)-アセチルアミノ]-安息香酸;
 3-[2-(2-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-インドール-1-イル)-アセチルアミノ]-安息香酸;
 4-{[2-(2-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-インドール-1-イル)-アセチルアミノ]-メチル}-安息香酸;
 (2-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-インドール-1-イル)-酢酸tert-ブチルエステル;
 1-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル;
 6-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-ナフタレン-2-カルボン酸;
 N, N-ビス[(6-カルボキシル-ナフタレン-2-イル)メチル]トリフルオロメタンスルホンアミド;
 6-[(メチル-トリフルオロメタンスルホニル-アミノ)-メチル]-ナフタレン-2-カルボン酸;
 [(メチル-トリフルオロメタンスルホニル-アミノ)-メチル]-ナフタレン-2-カルボン酸3-({6-[(メチル-トリフルオロメタンスルホニル-アミノ)-メチル]-ナフタレン-2-カルボニル}アミノ)-安息香酸;
 1-tert-ブトキシカルボニルメチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル;
 1-カルボキシメチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル;
 1-tert-ブトキシカルボニルメチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸;
 1-カルボキシメチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸;
 1-カルボキシメチル-5-(N, N-ジトリフルオロメタンスルホニル)アミノ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル;
 1-tert-ブトキシカルボニルメチル-5-(N, N-ジトリフルオロメタンスルホニル)アミノ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル;
 1-カルボキシメチル-5-(N, N-ジトリフルオロメタンスルホニル)アミノ-1H-インドール-2-カルボン酸;
 1-シクロヘキシルメチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル;
 1-ベンジル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸;または1-シクロヘキシルメチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸である, 請求項51記載の方法。

【請求項53】 ZR¹³またはR¹³が, 置換されていてもされていなくてもよい単環ヘテロ環, 多環式へ

- テロ環、単環芳香族炭化水素、多環式芳香族炭化水素である、請求項50記載の方法。
- 【請求項54】Zが置換されていてもされていなくてもよいメチレンである、請求項49記載の方法。
- 【請求項55】Zが、置換されていてもされていなくてもよいNである、請求項49記載の方法。
- 【請求項56】化合物の分子量が1000ダルトン未満である、請求項49記載の方法。
- 【請求項57】化合物の分子量が650ダルトン未満である、請求項56記載の方法。
- 【請求項58】リン酸結合蛋白質が、ホスホヒスチジン、ホスホセリン、ホスホトレオニンまたはホスホチロシン結合蛋白質である、請求項49記載の方法。
- 【請求項59】リン酸結合蛋白質が酵素である、請求項49記載の方法。
- 【請求項60】酵素的リン酸結合蛋白質が、共有結合ホスホシステイン中間体を形成する、請求項59記載の方法。
- 【請求項61】酵素的リン酸結合蛋白質がメタロプロテアーゼである、請求項59記載の方法。
- 【請求項62】酵素的リン酸結合蛋白質が、ホスファターゼである、請求項59記載の方法。
- 【請求項63】酵素的リン酸結合蛋白質がキナーゼである、請求項59記載の方法。
- 【請求項64】キナーゼが、ヒスチジinkinナーゼ、セリンキナーゼ、トレオニンキナーゼまたはチロシンキナーゼである、請求項63記載の方法。
- 【請求項65】リン酸結合蛋白質の活性が、蛋白質チロシンホスファターゼシグナル伝達に関連する、請求項49記載の方法。
- 【請求項66】リン酸結合蛋白質が、二重特異性ホスファターゼ、ヒスチジン/リシンホスファターゼ、低分子量ホスファターゼ、ホスホチロシン結合(PTB)ドメイン、プレクストリンホモロジドメイン、Ser/Thrホスファターゼ、Srcホモロジー2(SH2)ドメイン、蛋白質チロシンホスファターゼ、またはチロシン特異的ホスファターゼである、請求項49記載の方法。
- 【請求項67】ホスファターゼが、アルファホスファターゼ、ベータホスファターゼ、cdc25ホスファターゼ、cdiホスファターゼ、CD45ホスファターゼ、DEP1ホスファターゼ、イブシロンホスファターゼ、LARホスファターゼ、MAPキナーゼホスファターゼ、MEG2ホスファターゼ、ミューホスファターゼ、IBホスファターゼ、PESTホスファターゼ、PP2(カルシニューリン)ホスファターゼ、SHP1ホスファターゼ、SHP2ホスファターゼ、シグマホスファターゼ、T細胞ホスファターゼ、VHI様ホスファターゼ、VHRホスファターゼ、エルジニアホスファターゼ、またはゼータホスファターゼである、請求項62記載の方法。
- 【請求項68】リン酸結合蛋白質の活性が、インビトロアッセイにおける活性により決定される、請求項49記載の方法。
- 【請求項69】細胞が哺乳動物細胞である、請求項49記載の方法。
- 【請求項70】哺乳動物細胞がヒト細胞である、請求項69記載の方法。
- 【請求項71】哺乳動物において、リン酸結合蛋白質に関連する疾病を治療する方法であって、これを必要とする哺乳動物に、治療上有効量の2000ダルトン未満の分子量を有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩または溶媒和物を投与することを含み、ここで、化合物は、 $C(R^{11})FaSO_bZ-$ 、および $R^{12}SO_bC(R^{11})Fm-$ からなる群より選択される少なくとも1つの官能基を含み、aは1、2または3であり、bは1または2であり、mは1または2であり、式中、ZはCまたはNであり；
- R^{11} は、存在してもしなくてもよく、存在する場合には、独立して、H、ハロ、 C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_4 アルケニルまたは C_1-C_4 ハロアルキルであり、これは置換されていてもされていなくてもよく；
- R^{12} は、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルキルであり、これは置換されていてもされていなくてもよく、またはNであり、これは置換されていてもされていなくてもよい；
- ここで、化合物は哺乳動物においてリン酸結合蛋白質に関連する疾病を治療することを特徴とする方法。
- 【請求項72】化合物が、 CF_3SO_2- 、 CF_3SO_2N- 、 CF_3SO_2C- 、 CF_3SO_2CO- 、 CF_3SO_2CN- 、 $CF_3CF_2SO_2-$ または CHF_2SO_2- を有する、請求項71記載の方法。
- 【請求項73】化合物が、2-[4-(ジフルオロメタンスルホニル)-フェニル]-5-ナフタレン-2-イル-オキサゾール；
- [2-ニトロ-4-(1,1,2,2-テトラフルオロエタンスルホニル)-フェニル]-p-トリル-アミン；
- ビス(4-トリフルオロメチルスルホニルベンジル)エーテル；

4-トリフルオロメチルスルホニルベンジル 4-トリフルオロメチルスルホニルフェニルエーテル;
 N, N-ビス(4-トリフルオロメチルスルホニルベンジル)ベンズアミド;
 1, 2-ビス(4-トリフルオロメチルスルホニルフェニル)エタン;
 N-(4-トリフルオロメチルスルホニルベンジル)-4-トリフルオロメチルスルホニルベンズアミド;
 N-(4-トリフルオロメチルスルホニルベンジル)ベンズアミド;
 ビス(4-トリフルオロメチルスルホニルフェニル)ジスルフィド;
 ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェニル)(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェニル)ジスルフィド;
 3, 5-ビス-(4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-安息香酸メチルエステル;
 [3, 5-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-フェニル]-酢酸メチルエステル;
 3, 5-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-安息香酸メチルエステル;
 1, 3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-シクロペンタン;
 4-メチル-2, 6-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-安息香酸メチルエステル;
 4-[2-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-エトキシ]-安息香酸メチルエステル;
 4-[3-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-フェノキシ]-安息香酸;
 1-(3, 5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)-5-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル;
 {4-[4-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-フェノキシ}-酢酸エチルエステル;
 4-[3-(4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-フェノキシ]-安息香酸;
 {4-[4-(4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-フェノキシ}-酢酸エチルエステル;
 N-(3-トリフルオロメチルスルホニルフェニル)-2-{2-[(3-トリフルオロメチルスルホニルフェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-アセトアミド;
 N-(3-トリフルオロメチルスルホニルフェニル)-2-{3-[(3-トリフルオロメチルスルホニルフェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-アセトアミド;
 N-(3-トリフルオロメチルスルホニルフェニル)-2-{4-[(3-トリフルオロメチルスルホニルフェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-アセトアミド;
 3, 6-ビス-(モルホリン-4-イルメチル)-2, 5-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-ベンゼン;
 [2, 3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-プロピル]-ジメチル-アミン;
 N(2-エチルアミノ-5-トリフルオロメチルスルホニルフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-アセトアミド;
 2-ヒドロキシ-5-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-テレフタル(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-テレフタル酸ジエチルエステル;
 {2-[(3-トリフルオロメチルスルホニルフェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-酢酸;
 {3-[(3-トリフルオロメチルスルホニルフェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-酢酸;
 {4-[(3-トリフルオロメチルスルホニルフェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-酢酸;
 3, 5-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-ベンズアミド;
 3, 5-ビス-(4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-安息香酸;
 N-(4-トリフルオロメチルスルホニルフェニル)-2-{2-[(4-トリフルオロメチルスルホニルフェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-アセトアミド;
 N-(4-トリフルオロメチルスルホニルフェニル)-2-{3-[(4-トリフルオロメチルスルホニルフェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-アセトアミド;
 N-(4-トリフルオロメチルスルホニルフェニル)-2-{4-[(4-トリフルオロメチルスルホニルフェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-アセトアミド;
 4-(1-エチル-5-トリフルオロメチルスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-安息香酸メチルエステル;

4-(1-エチル-5-トリフルオロメタンスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-安息香酸;
 4-(1-エチル-5-トリフルオロメタンスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-N-ピリジン-4-イルベンズアミド;
 4-(1-エチル-5-トリフルオロメタンスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-N-(4-メトキシフェニル)-ベンズアミド;
 3-[4-(1-エチル-5-トリフルオロメタンスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ベンゾイルアミノ]安息香酸エチルエステル;
 4-(1-エチル-5-トリフルオロメタンスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-ベンズアミド;
 N-エチル-4-(1-エチル-5-トリフルオロメタンスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ベンズアミド;
 1-エチル-5-トリフルオロメタンスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-カルボン酸;
 [2-(ベンゾイル-ブチル-アミノ)-2-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-アセチルアミノ]-酢酸メチルエステル;
 N-ベンジル-N[ブチルカルバモイル-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-メチル]ベンズアミド;
 N[ブチルカルバモイル-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-メチル]-N(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンズアミド;
 [2-(アセチル-シクロプロピル-アミノ)-2-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-アセチルアミノ]-酢酸エチルエステル;
 [2-(アセチル-メチル-アミノ)-2-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-アセチルアミノ]-酢酸エチルエステル;
 [2-(ベンゾイル-シクロヘキシル-アミノ)-2-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-アセチルアミノ]-酢酸エチルエステル;
 N-シクロヘキシル-N-[(2,6-ジメチル-フェニルカルバモイル)-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-メチル]-ベンズアミド;
 [2-(アセチル-プロピル-アミノ)-2-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-アセチルアミノ]-酢酸エチルエステル;
 [2-(アセチル-シクロヘキシル-アミノ)-2-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-アセチルアミノ]-酢酸エチルエステル;
 {4-[4-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-フェノキシ}-酢酸;
 4-[2-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-エチル]-安息香酸;
 2,5-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-テレフタル酸ジエチルエステル;
 1-[2,3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-プロピル]-ピペリジン;
 4-[2,3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-プロピル]-モルホリン;
 [2,3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-プロピル]-(2-ニトロ-フェニル)アミン;
 1-(2-ニトロ-フェニルアミノ)-3-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-プロパン-2-オール;
 [2,3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-プロピル]-(4-ニトロ-フェニル)アミン;
 1-(4-ニトロ-フェニルアミノ)-3-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-プロパン-2-オール;
 4-[2-ヒドロキシ-3-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-プロピルアミノ]ベンゼンスルホンアミド;
 4-[2,3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-プロピルアミノ]ベンゼンスルホンアミド;
 ビス-[[4-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル)-フェノキシ]-フェニル]スルホン;
 1,2-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェニル)エタン;

- 1, 2-ビス(2-メチル-4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェニル)エタン;
- 1, 3-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェノキシ)-2, 2-ジメチルプロパン;
- 1, 3-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェノキシ)プロパン;
- 1, 4-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェノキシ)ブタン;
- 1, 4-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェノキシ)ベンゼン;
- 1-(4-アミノフェノキシ)-4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェノキシベンゼン;
- ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェニル)エーテル;
- 1, 3-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェノキシ)ベンゼン;
- 2, 5-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェニル)-(1, 3, 4)オキサジアゾール;
- ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェニル)-1, 4-ジイソプロピルベンゼン;
- 5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸;
- 1-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸;
- (2-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-インドール-1-イル)-酢酸;
- 1-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸フェニルアミド;
- 5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸フェニルアミド;
- 3-[(1-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-安息香酸;
- 3-[(5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-安息香酸;
- 4-[(5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-安息香酸;
- 4-[2-(2-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-インドール-1-イル)-アセチルアミノ]-安息香酸;
- 3-[2-(2-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-インドール-1-イル)-アセチルアミノ]-安息香酸;
- 4-{[2-(2-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-インドール-1-イル)-アセチルアミノ]-メチル}-安息香酸;
- (2-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-インドール-1-イル)-酢酸tert-ブチルエステル;
- 1-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル;
- 6-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-ナフタレン-2-カルボン酸;
- N, N-ビス[(6-カルボキシル-ナフタレン-2-イル)メチル]トリフルオロメタンスルホンアミド;
- 6-[(メチル-トリフルオロメタンスルホニル-アミノ)-メチル]-ナフタレン-2-カルボン酸;
- 3-{[6-[(メチル-トリフルオロメタンスルホニル-アミノ)-メチル]-ナフタレン-2-カルボニル]-アミノ}-安息香酸;
- 1-tert-ブトキシカルボニルメチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル;
- 1-カルボキシメチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル;
- 1-tert-ブトキシカルボニルメチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸;
- 1-カルボキシメチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸;
- 1-カルボキシメチル-5-(N, N-ジトリフルオロメタンスルホニル)アミノ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル;
- 1-tert-ブトキシカルボニルメチル-5-(N, N-ジトリフルオロメタンスルホニル)アミノ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル;
- 1-カルボキシメチル-5-(N, N-ジトリフルオロメタンスルホニル)アミノ-1H-インドール-2-カルボン酸;
- 1-シクロヘキシルメチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル;
- または1-ベンジル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン

酸;

1-シクロヘキシルメチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸である、請求項72記載の方法。

【請求項74】リン酸結合蛋白質が、癌、固形癌、神経膠腫、黒色腫、カポジ肉腫、血管腫、卵巣癌、乳癌、肺癌、脾臓癌、肝臓癌、前立腺癌、結腸癌、または類表皮癌に関連する、請求項71記載の方法。

【請求項75】リン酸結合蛋白質が、糖尿病に関連する、請求項71記載の方法。

【請求項76】リン酸結合蛋白質が、神経変性性疾患に関連する、請求項71記載の方法。

【請求項77】リン酸結合蛋白質が、骨粗鬆症に関連する、請求項71記載の方法。

【請求項78】リン酸結合蛋白質が、リンパ機能に関連する、請求項71記載の方法。

【請求項79】リン酸結合蛋白質がCD45である、請求項76記載の方法。

【請求項80】哺乳動物がヒトである、請求項71、72、73、74、75または76記載の方法。

【請求項81】哺乳動物において癌を治療する方法であって、これを必要とする哺乳動物に、治療上有効量の2000ダルトン未満の分子量を有する化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または溶媒和物を投与することを含み、ここで、化合物は、 $C(R^{11})FaSO_bZ-$ 、および $R^{12}SO_bC(R^{11})Fm-$ からなる群より選択される少なくとも1つの官能基を含み;

ここで、aは1、2または3であり、およびbは1または2であり、mは1または2であり;ここでZはCまたはNであり;

ここで、 R^{11} は、存在してもしなくてもよく、存在する場合には、独立して、H、ハロ、 C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_4 アルケニルまたは C_1-C_4 ハロアルキルであり、これは置換されていてもされていなくてもよく;

R^{12} は、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルキルであり、これは置換されていてもされていなくてもよく、またはNであり、これは置換されていてもされていなくてもよいことを特徴とする方法。

【請求項82】化合物が式 CF_3SO_2- 、 CF_3SO_2CO- 、 CF_3SO_2CN- 、 $CF_3CF_2SO_2-$ または CHF_2SO_2- 、 CF_3SO_2N- 、 CF_3SO_2C- である、請求項81記載の方法。

【請求項83】化合物が、2-[4-(ジフルオロメタンスルホニル)-フェニル]-5-ナフタレン-2-イル-オキサゾール;

[2-ニトロ-4-(2-テトラフルオロエタンスルホニル)-フェニル]-p-トリル-アミン;

ビス(4-トリフルオロメチルスルホニルベンジル)エーテル;

4-トリフルオロメチルスルホニルベンジル-4-トリフルオロメチルスルホニルフェニルエーテル;

N,N-ビス(4-トリフルオロメチルスルホニルベンジル)ベンズアミド;

1,2-ビス(4-トリフルオロメチルスルホニルフェニル)エタン;

N-(4-トリフルオロメチルスルホニルベンジル)-4-トリフルオロメチルスルホニルベンズアミド;

N-(4-トリフルオロメチルスルホニルベンジル)ベンズアミド;

ビス(4-トリフルオロメチルスルホニルフェニル)ジスルフィド;

ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェニル)(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェニル)ジスルフィド;

3,5-ビス-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-安息香酸メチルエステル;

[3,5-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-フェニル]-酢酸メチルエステル;

3,5-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-安息香酸メチルエステル;

1,3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-シクロペンタン;

4-メチル-2,6-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-安息香酸メチルエステル;

4-[2-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-エトキシ]-安息香酸メチルエステル;

4-[3-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-フェノキシ]-安息香酸;

1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-5-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル;

{4-[4-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-フェノキシ}-酢酸エチルエステル;
 4-[3-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-フェノキシ]-安息香酸;
 {4-[4-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-フェノキシ}-酢酸エチルエステル;
 N-(3-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-2-{2-[(3-トリフルオロメタンスルホニル-フェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-アセトアミド;
 N-(3-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-2-{3-[(3-トリフルオロメタンスルホニル-フェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-アセトアミド;
 N-(3-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-2-{4-[(3-トリフルオロメタンスルホニル-フェニルカルバモイル)-メチル-1-フェニル]-アセトアミド;
 3, 6-ビス-(モルホリン-4-イルメチル)-2, 5-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-ベンゼン;
 [2, 3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-プロピル]-ジメチル-アミン;
 トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-2-(4-メタンスルホニル-フェニル)-アセトアミド;
 2-ヒドロキシ-5-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-テレフタル酸ジエチルエステル;
 {2-[(3-トリフルオロメタンスルホニル-フェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-酢酸;
 {3-[(3-トリフルオロメタンスルホニル-フェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-酢酸;
 {4-[(3-トリフルオロメタンスルホニル-フェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-酢酸;
 3, 5-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-ベンズアミド;
 3, 5-ビス-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-安息香酸;
 N-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-2-{2-[(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-アセトアミド;
 N-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-2-{3-[(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-アセトアミド;
 N-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-2-{4-[(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-アセトアミド;
 4-(1-エチル-5-トリフルオロメタンスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-安息香酸メチルエステル;
 4-(1-エチル-5-トリフルオロメタンスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-安息香酸;
 4-(1-エチル-5-トリフルオロメタンスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-N-ピリジン-4-イルベンズアミド;
 4-(1-エチル-5-トリフルオロメタンスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-N-(4-メトキシフェニル)-ベンズアミド;
 3-[4-(1-エチル-5-トリフルオロメタンスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ベンゾイルアミノ]安息香酸エチルエステル;
 4-(1-エチル-5-トリフルオロメタンスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-ベンズアミド;
 N-エチル-4-(1-エチル-5-トリフルオロメタンスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ベンズアミド;
 1-エチル-5-トリフルオロメタンスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-カルボン酸;
 [2-(ベンゾイル-ブチル-アミノ)-2-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-アセチルアミノ]-酢酸メチルエステル;
 N-ベンジル-N-[ブチルカルバモイル-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-メチル]ベンズアミド;
 N-[ブチルカルバモイル-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-メチル]-N-(2-ヒドロキシ-エチル)-ベンズアミド;
 [2-(アセチル-シクロプロピル-アミノ)-2-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-アセチルアミノ]-酢酸エチルエステル;
 [2-(アセチル-メチル-アミノ)-2-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-アセチルアミノ]-酢酸エチルエステル;

[2-(ベンゾイル-シクロヘキシル-アミノ)-2-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-アセチルアミノ]-酢酸エチルエステル;
 N-シクロヘキシル-N-[(2,6-ジメチル-フェニルカルバモイル)-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-メチル]-ベンズアミド;
 [2-(アセチル-プロピル-アミノ)-2-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-アセチルアミノ]-酢酸エチルエステル;
 [2-(アセチル-シクロヘキシル-アミノ)-2-(4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-アセチルアミノ]-酢酸エチルエステル;
 {4-[4-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-フェノキシ}-酢酸;
 4-[2-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-エトキシ]-安息香酸;
 2,5-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-テトラフタル酸ジエチルエステル;
 1-[2,3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-プロピル]-ピペリジン;
 4-[2,3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-プロピル]-モルホリン;
 [2,3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-プロピル]-(2-ニトロ-フェニル)-アミン;
 1-(2-ニトロ-フェニルアミノ)-3-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-プロパン-2-オール;
 [2,3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-プロピル]-(4-ニトロ-フェニル)-アミン;
 1-(4-ニトロ-フェニルアミノ)-3-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-プロパン-2-オール;
 4-[2-ヒドロキシ-3-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-プロピルアミノ]-ベンゼンスルホンアミド;
 4-[2,3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル-フェノキシ)-プロピルアミノ]-ベンゼンスルホンアミド;
 ビス-{[4-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホニル)-フェノキシ]-フェニル}スルホン;
 1,2-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェニル)エタン;
 1,2-ビス(2-メチル-4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェニル)エタン;
 1,3-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェノキシ)-2,2-ジメチルプロパン;
 1,3-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェノキシ)プロパン;
 1,4-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェノキシ)ブタン;
 1,4-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェノキシ)ベンゼン;
 1-(4-アミノフェノキシ)-4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェノキシベンゼン;
 ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェニル)エーテル;
 1,3-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェノキシ)ベンゼン;
 2,5-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェニル)-(1,3,4)オキサジアゾール;
 ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェニル)-1,4-ジイソプロピルベンゼン;
 5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸;
 1-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸;
 (2-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-インドール-1-イル)-酢酸;
 1-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸フェニルアミド;
 5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸フェニルアミド;
 3-[(1-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-安息香酸;
 3-[(5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-安息香酸;
 4-[(5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-安息香酸;
 4-[2-(2-メチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-インドール-1-イル)-アセチル

ルアミノ]－安息香酸；

3－[2－(2－メチル－5－トリフルオロメタンスルホニルアミノ－インドール－1－イル)－アセチルアミノ]－安息香酸；

4－{[2－(2－メチル－5－トリフルオロメタンスルホニルアミノ－インドール－1－イル)－アセチルアミノ]－メチル}安息香酸；

(2－メチル－5－トリフルオロメタンスルホニルアミノ－インドール－1－イル)－酢酸－tert－ブチルエステル；

1－メチル－5－トリフルオロメタンスルホニルアミノ－1H－インドール－2－カルボン酸エチルエステル；

6－トリフルオロメタンスルホニルアミノ－ナフタレン－2－カルボン酸；

N, N－ビス[(6－カルボキシル－ナフタレン－2－イル)メチル]トリフルオロメタンスルホンアミド；

6－[(メチル－トリフルオロメタンスルホニル－アミノ)－メチル]－ナフタレン－2－カルボン酸；

3－{6－[(メチル－トリフルオロメタンスルホニル－アミノ)－メチル]－ナフタレン－2－カルボニル}アミノ－安息香酸；

1－tert－ブトキシカルボニルメチル－5－トリフルオロメタンスルホニルアミノ－1H－インドール－2－カルボン酸エチルエステル；

1－カルボキシメチル－5－トリフルオロメタンスルホニルアミノ－1H－インドール－2－カルボン酸エチルエステル；

1－tert－ブトキシカルボニルメチル－5－トリフルオロメタンスルホニルアミノ－1H－インドール－2－カルボン酸；

1－カルボキシメチル－5－トリフルオロメタンスルホニルアミノ－1H－インドール－2－カルボン酸；

1－カルボキシメチル－5－(N, N－ジトリフルオロメタンスルホニル)アミノ－1H－インドール－2－カルボン酸エチルエステル；

1－tert－ブトキシカルボニルメチル－5－(N, N－ジトリフルオロメタンスルホニル)アミノ－1H－インドール－2－カルボン酸エチルエステル；

1－カルボキシメチル－5－(N, N－ジトリフルオロメタンスルホニル)アミノ－1H－インドール－2－カルボン酸；

1－シクロヘキシルメチル－5－トリフルオロメタンスルホニルアミノ－1H－インドール－2－カルボン酸エチルエステル；

1－ベンジル－5－トリ(フルオロメタンスルホニルアミノ－1H－インドール－2－カルボン酸；

または1－シクロヘキシルメチル－5－トリフルオロメタンスルホニルアミノ－1H－インドール－2－カルボン酸である、請求項82記載の方法。

【請求項84】哺乳動物がヒトである、請求項81記載の方法。

【請求項85】癌が固形癌である、請求項81記載の方法。

【請求項86】癌が、神経膠腫、黒色腫、腺癌、カポジ肉腫または血管腫である、請求項84記載の方法。

【請求項87】癌が、卵巣、乳、肺、脾臓、肝臓、前立腺、結腸、精巣または類表皮癌である、請求項81記載の方法。

【請求項88】哺乳動物において癌を予防する方法であって、これを必要とする哺乳動物に、治療上有効量の2000ダルトン未満の分子量を有する化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または溶媒和物を投与することを含み、ここで、化合物は、 $C(R^{11})FaSO_bZ-$ 、および $R^{12}SO_bC(R^{11})Fm-$ からなる群より選択される少なくとも1つの官能基を含み；

ここで、aは1, 2または3であり、bは1または2であり、mは1または2であり；

ZはCまたはNであり；

ここで、 R^{11} は、存在してもしなくてもよく、存在する場合には、独立して、H、ハロ、 C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_4 アルケニルまたは C_1-C_4 ハロアルキルであり、これは置換されていてもされていなくてもよい；

R^{12} は、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルキルであり、これは置換されていてもされていなくてもよく、またはNであり、これは置換されていてもされていなくてもよい、ことを特徴とする方法。

【請求項89】ホスファターゼ活性を阻害する方法であって、ホスファターゼを有する哺乳動物細胞を2000ダルトン未満の分子量を有する化合物と接触させることを含み、前記化合物が非イオン

性トリフルオロメチルスルホニルまたはトリフルオロメチルスルホンアミド化合物であることを特徴とする方法。

詳細な説明

【発明の詳細な説明】

【0001】

関連出願 本出願は、米国特許仮出願60/150,970(8月27日)および、米国特許仮出願60/165,365(1999年11月12日出願)に関連し、これらは本明細書において完全に記載されているように本明細書の一部としてここに引用する。

【0002】

発明の分野 本発明は、とりわけ、蛋白質ホスファターゼの活性を調節する新規トリフルオロメチルスルホニルおよびトリフルオロメチルスルホンアミド化合物、その生理学的に許容しうる塩およびプロドラッグおよびその用途に関する。本発明はまた、フルオロメチルスルホニル基を含む化合物をある種の疾病を治療するために用いることに関する。これらの化合物をリン酸模倣体として用いて、細胞においてリン酸結合蛋白質の活性を阻害、制御または調節することができる。すなわち、これらの模倣体は、リン酸結合蛋白質に関連する疾患の治療に特に有用である。

【0003】

発明の背景 リン酸誘導体は、広範な種類の細胞プロセスに関与している。一般的なリン酸誘導体には、ヌクレオチド(例えば、一、二、または三リン酸アデノシン、グアニン、シトシン、チミジンまたはウリジン、または環状誘導体)が含まれ、天然に生ずるものも合成類似体も含まれる。他の一般的な細胞リン酸誘導体には、補因子、例えばチアミンピロリン酸、NADPH、ピリドキサルピロリン酸、または補酵素A;糖代謝に関与する化合物、例えばグルコース6-リン酸、フルクトース6-リン酸、脂肪酸代謝に関与する化合物、例えばグリセロール3-リン酸;脂質生成に関与する化合物、例えばイソペンチルピロリン酸、ゲラニルピロリン酸またはファルネシルピロリン酸が含まれる。

【0004】

シグナル伝達 リン酸結合蛋白質が関与する別の分野は、細胞伝達である。細胞シグナル伝達は、各種の細胞プロセスを制御する外部刺激を細胞内部にリレーするための基本的メカニズムである。細胞内でシグナルが伝達される生化学的経路は、直接的にまたは機能的に連結した相互に作用する蛋白質の回路構成を含む。シグナル伝達の重要な生物化学メカニズムの1つは蛋白質の残基の可逆的リン酸化である。蛋白質のリン酸化状態は、そのコンフォメーションおよび/または酵素活性、ならびにその細胞内局在化に影響を与えることができる。蛋白質のリン酸化状態は、種々の特定の残基における蛋白質キナーゼおよび蛋白質ホスファターゼの相互的な作用により調節される。

【0005】

レセプターが細胞機能を制御する一般的メカニズムは、誘導可能なキナーゼまたはホスファターゼ活性を介するものであり、これには、レセプターに対して内因性であるかまたはレセプターと会合するようになる他の蛋白質により付与されるチロシンキナーゼ活性が含まれる(Darnell et. al., 1994, Science, 264:1415-1421; Heldin, 1995, Cell, 80:213-223; Pawson, 1995, Nature, 373:573-580)。蛋白質チロシンキナーゼ(PTK)は多数の機能的ドメインを有する貫膜レセプターおよび細胞内酵素の大きなファミリーを含む(Taylor et. al., 1992, Ann. Rev. Cell Biol. 8:429-62)。リガンドの結合はアロステリックとして細胞膜を越えてシグナルを伝達し、ここで、PTKの細胞質部分は、シグナルを細胞全体におよび核内に行き渡らせる分子相互作用のカスケードを開始する。多くのレセプター蛋白質チロシンキナーゼ(RTK)、例えば表皮成長因子レセプター(EGFR)および血小板由来成長因子レセプター(PDGFR)は、リガンドが結合するとオリゴマー化し、レセプターはレセプターの細胞質部分の特定のチロシン残基で自己リン酸化される(自己リン酸化またはトランスリン酸化により)(Schlessinger and Ullrich, 1992, Neuron, 9:383-91, Heldin, 1995, Cell, 80:213-223)。細胞質蛋白質チロシンキナーゼ(CTK)、例えばJanusキナーゼ(例えば、JAK1, JAK2, TYK2)およびSrcキナーゼ(例えば、src, lck, fyn)は、サイトカイン(例えば、IL-2, IL-3, IL-6, エリスロポエチン)、インターフェロンおよび抗原のレセプターと会合する。これらの会合するレセプターはまた、オリゴマー化し、活性化の間にリン酸化されるチロシン残基を有するが、レセプターポリペプチドそれ自体はキナーゼ活性を有しない。

【0006】

PTKと同様に、蛋白質チロシンホスファターゼ(PTP)は、コンセンサスモチーフ[I/V]HCXXXXXR[S/T](配列番号1)を有する高度に保存された活性部位を含む少なくとも約230アミノ酸の触

媒的ドメインを有する貫膜および細胞質酵素のファミリーを含む。PTKの基質は、ホスホチロシン残基を有するPTKまたはPTKの基質でありうる(Hunter, 1989, *Cell*, 58:1013-16; Fischer et. al., 1991, *Science*, 253:401-6; Saito and Streuli, 1991, *Cell Growth and Differentiation*, 2:59-65; Pot and Dixon, 1992, *Biochem. Biophys. Acta*, 1136:35-43)。

【0007】

貫膜またはレセプター様PTP(RTP)は、細胞外ドメイン、1個の貫膜ドメイン、および1または2個の触媒的ドメイン、および短い細胞質テールを有する。これらのRTPの細胞外ドメインは、非常に多様であり、小さいグリコシル化セグメント(例えば、RTP α , RTP ϵ)、イムノグロブリン様および/またはフィブロネクチンIII型ドメインのタンデム反復(例えば、LAR)またはカルボン酸アンヒドラーゼ様ドメイン(例えば、RTP α , RTP β)を有する。これらの細胞外の特徴は、これらのRTPが細胞表面でレセプターとして機能し、その酵素的活性はリガンドにより調節されることを示唆するであろう。細胞内または細胞質PTP(CTP)、例えばPTP1CおよびPTP1Dは、典型的にはいくつかのタイプのモジュール保存ドメインにより挟まれた1個の触媒的ドメインを含む。例えば、PTP1C(造血細胞CTP)は、ホスホチロシン(pTyr)を有する短いペプチドモチーフを認識する2つのSrcホモロジー2(SH2)ドメインにより特徴づけられる。

【0008】

一般に、これらのモジュール保存ドメインは、蛋白質の細胞内局在化に影響を与えることができる。SH2ドメイン含有蛋白質は、活性化レセプターおよび細胞質リン酸化蛋白質のpTyr部位に結合することができる。SH3として知られる別の保存ドメインは、プロリンリッチ領域を有する蛋白質に結合する。プレクストリンホモロジー(PH)ドメインとして知られる第3のタイプも同定されている。これらのモジュールドメインは、CTKおよびCTPの両方、ならびにシグナル伝達経路の成分間の蛋白質-蛋白質相互作用を媒介する非触媒的アダプター分子、例えばGrbs(成長因子レセプター結合)において見いだされている(Skolnik et. al., 1991, *Cell*, 65:83-90; Pawson, 1995, *Nature*, 373:573-580)。

【0009】

レセプターサブユニット、キナーゼ、ホスファターゼおよびアダプター分子を含む多重蛋白質シグナリング複合体は、これらのドメインとその結合モチーフとの間の特異的かつ動的な相互作用により細胞内コンパートメント中で組み立てられる。そのようなシグナリング複合体は、細胞外シグナルをリガンドと結合したレセプターと統合させ、他の下流のシグナリング蛋白質または細胞内の他の場所、例えば核内の複合体にシグナルを伝える(Koch et. al., 1991, *Science*, 252:668-674; Pawson, 1994, *Nature*, 373:573-580; Mauro et. al., 1994, *Trends Biochem. Sci.*, 19:151-155; Cohen et. al., 1995, *Cell*, 80:237-248)。

【0010】

正常な細胞成長および分化に必要な任意の時のリン酸化のレベルは、ホスファターゼとキナーゼとの共同的作用により達成される。細胞の状況に依存して、これらの2種類の酵素は、シグナル伝達の間に互いに競合または共同することができる。これらの酵素の不均衡は、正常な細胞機能を損ない、代謝性疾患および細胞トランスフォーメーションにつながるかもしれない。

【0011】

例えば、インスリンのインスリンレセプター(これはPTKである)への結合は、種々の代謝および成長、例えばグルコース輸送、グリコゲンおよび脂肪の生合成、DNA合成、細胞分裂および分化の促進効果の引き金となる。不十分なまたは欠失したインスリンシグナル伝達により特徴づけられる糖尿病は、インスリンシグナリング経路に沿った任意の段階における異常性により引き起こされる可能性がある(Olefsky, 1988, "Cecil Textbook of Medicine," 18th Ed., 2:1360-81)。

【0012】

例えば、PTKS、例えばHER2の過剰発現が癌の発達において決定的な役割を果たしうること(Slamon et. al., 1987, *Science*, 235:7782)およびこの酵素の活性を妨害しうる抗体が腫瘍成長を排除することができること(Drebin et. al., 1988, *Oncogene*, 2:387-394)もよく知られている。動物モデルにおいて、チロシンキナーゼ、例えばFik-1およびPDGFレセプターのシグナル伝達能力の妨害が腫瘍成長を妨害することが示されている(Millauer et. al., 1994, *Nature*, 367:577; Ueno et. al., 1991, *Science*, 252:844-848)。

【0013】

シグナル伝達におけるチロシンホスファターゼの直接的な役割に関してはほとんど知られていない。しかし、PTPは、ヒト疾病と関連づけられている。例えば、RTP α の異所性発現は胚性繊維芽細胞においてトランスフォームした表現型を生じ(Zheng et. al., 1992, Nature, 359:336-339), 胚性癌腫細胞におけるRTP α の過剰発現により、細胞はニューロンの表現型を有する細胞タイプに分化する(den Hertog, et. al., 1993, EMBO Journal, 12:3789-3798)。ヒトRTP γ の遺伝子は、結腸および小肺癌腫において頻繁に変化しているセグメントである染色体3p21に位置づけられている。RTP γ の細胞外セグメントに変異が生じて、このためにRTPが細胞外シグナルに対して応答性ではなくなるのであろう(LaForgia et. al., 1993, Cancer Res., 53:31183124; Wary et. al., 1993, Cancer Res., 52:478-482)。PTP1C(HCPまたはSHPとしても知られる)をコードする遺伝子の変異は、重症の免疫不全に罹患しているマウスにおいて虫食い状脱毛の表現型およびマクロファージの過増殖を伴う全身的自己免疫疾病を引き起こす(Schultz et. al., 1993, Cell, 73:1445-1454)。PTP1D(Syp, SHP2またはPTP2Cとしても知られる)は、SH2ドメインを通してPDGFR, EGFRおよびインスリンレセプター基質1(IRS-1)中のリン酸化の部位に結合することが示されている。抗PTP1D抗体をマイクロインジェクションすることによりPTP1Dの活性を低下させると、インスリンまたはEGF誘導性有糸分裂が妨害されることが示されている(Xiao et. al., 1994, J. Biol. Chem., 269:21244-21248)。

【0014】

インスリンの生物学的効果のいくつかは、バナジウム塩、例えばバナジン酸および過バナジン酸により模倣しうることが報告されている。バナジン酸および過バナジン酸は、非特異的ホスファターゼ阻害剤であることが知られている。しかし、この群の化合物は、それぞれの化合物が重金属を含むために毒性である(米国特許5, 155, 031; Fantus et. al., 1989, Biochem., 28:8864-71; Swarup et. al., 1982, Biochem. Biophys. Res. Commun., 107:11049)。別の者は、蛋白質チロシンホスファターゼ1Bの非ペプチド性阻害剤を報告している(Taylor et. al., 1998, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 6:1457-1468; 最近の総説については、"Protein-Tyrosine Phosphatases: Structure, Mechanism, and Inhibitor Discovery." Burke, Jr. et. al., 1998, Biopolymers (Peptide Science), 47:225-241; および"Phosphotyrosyl-Based Motifs in the Structure-Based Design of Protein-Tyrosine Kinase Dependent Signal Transduction Inhibitors." Burke, Jr. et. al., 1997, Current Pharmaceutical Design, 3:291-304を参照)。

【0015】

トリフルオロメチルスルホニル化合物 トリフルオロメチルスルホニル化合物は、これまでに本発明と関係のない用途について開示されている。例えば、Pawloski et. al., 米国特許5, 480, 568は、磁気記録媒体の高温潤滑剤として用いるためのアリアルトリフルオロメチルスルホニル化合物を記載する。Haug et. al., 米国特許5, 117, 038は、除草剤としてのトリフルオロメチルフェノキシフェニルプロピオン酸誘導体を開示する。また、Haga et. al., 米国特許4, 985, 449は、農薬として用いるためのトリフルオロメチルスルホニルフェノキシ化合物を開示する。Markley et. al., 米国特許4, 349, 568は、抗ウイルス剤として用いるためのトリフルオロメチルスルホニルジフェニルエーテルを開示する。Reisdorff et. al., 米国特許3, 966, 725は、静コクシジウム剤としてのトリフルオロメチルスルホニル1, 3, 5-トリアジン誘導体を開示する。他の者は、除草剤としての、芳香族環の間のリンカーとして1個の窒素原子を有するアリアルトリフルオロメチルスルホニル化合物を開示する。そのような化合物の例には、Serban et. al., EP13144; Hartmann et. al., 米国特許4, 459, 304(殺虫剤、殺菌剤および抗真菌剤)が含まれる。さらに別の者は、鎮静薬、精神安定薬、抗うつ薬、および制吐薬として用いるためのトリフルオロメチルスルホニル置換ピペラジニルベンゾチアゼピンを製造するための合成中間体として、芳香族環の間に1個のイオウ原子リンカーを有する化合物を開示する(Schmutz et. al., GB1411587)。Young et. al., EP233763は、ロイコトリエンアンタゴニストとして用いるためのイオウ連結キノリニルトリフルオロメチルスルホニル化合物を開示する。

【0016】

また、トリフルオロメチルスルホンアミド化合物は、これまでに本発明と関係のない用途について開示されている。Hall et. al., 米国特許5, 405, 871は、農薬として使用するためのアリアルトリフルオロメチルスルホンアミドヒドラゾンを開示する。Takano et. al., 米国特許4, 954, 518, は、抗炎症剤として用いるための酸素連結トリフルオロメチルスルホンアミド化合物を開示す

る。Similarly, Adams et. al., 米国特許5, 545, 669は、ホスホリラーゼA2阻害剤として用いるための1個の酸素で連結したトリフルオロメチルスルホンアミド化合物を開示する。Landes et. al., W097/10714は、除草剤として用いるためのスルホン連結アリールトリフルオロメチルスルホンアミド化合物を開示する。Blaschke et. al., W097/03953は、シクロオキシゲナーゼII阻害剤として用いるためのイオウ連結アリールトリフルオロメチルスルホンアミド化合物を開示する。Matsuo et. al., 米国特許5, 034, 417は、抗炎症剤および鎮痛剤としてのアルカンスルホンアニリドを開示する。

【0017】

さらに、メチレン結合アリールトリフルオロメチルスルホニル化合物は、これまでに本発明と関係のない用途について開示されている。特に、Fukada et. al., WO₉₇/11050およびToriyabe et. al., 5, 728, 699は、農薬としてのメチレン連結トリフルオロメチルスルホニルベンゾフェノンおよびヒドラゾンを開示する。

【0018】

シグナル伝達およびこれに関連する蛋白質標的について非常に多くの情報が記述されてきているが、これらと効果的に相互作用し、疾病を治療する薬剤が必要とされている。そのような薬剤は、文献に公表される化合物またはこれまでに合成されていない新規な化合物から発見することができる。

【0019】

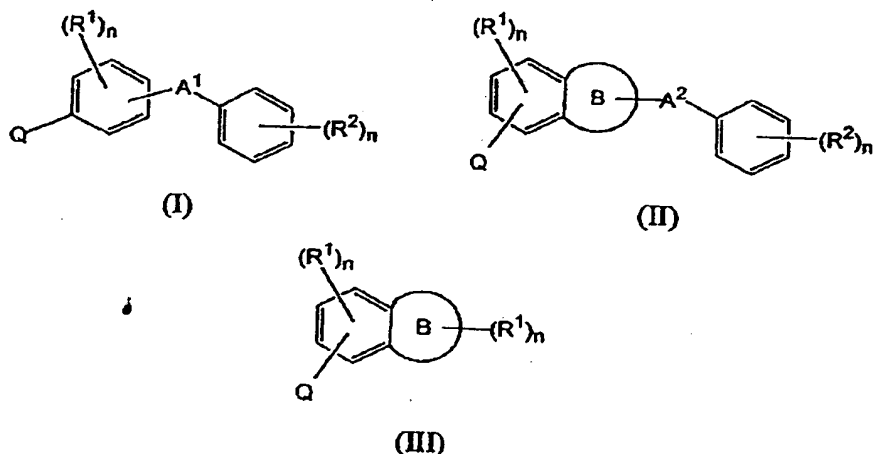
発明の概要 本発明の1つの観点は、とりわけ、新規トリフルオロメチルスルホニルおよびトリフルオロメチルスルホンアミド化合物およびその生理学的に許容しうる塩およびプロドラッグ、およびこれらの化合物を用いて細胞シグナル伝達に関連する酵素、特にキナーゼおよびホスファターゼ、特に蛋白質チロシンホスファターゼの活性を調節することに関する。さらに本発明は、これらの化合物をある種の疾患、例えば、限定されないが、リン酸結合蛋白質に関連する疾患、例えば癌、糖尿病、免疫調節神経変性性疾患、骨粗鬆症および感染性疾病等の、異常な細胞シグナル伝達関連チロシン酵素に関連する疾患の予防および治療において使用することを包含する。

【0020】

すなわち、本発明は、新生物疾病、糖尿病(I型およびII型)、および自己免疫疾病の予防または治療に有用なトリフルオロメチルスルホニルおよびトリフルオロメチルスルホンアミド化合物を包含する。本発明の化合物は、膜透過性であり、標準的な材料を用いて容易に合成することができ、ある種のリン酸結合蛋白質、例えばホスファターゼ(例えば、PTPSHP2, 1B, イプシロン, MEG 2, ゼータ, シグマ, PEST, アルファ, ベータ, ミュー, DEP1(上を参照)を強力にかつ選択的に阻害することができる。本発明は、塩およびプロドラッグ、およびその他の同等物、これらを含む医薬組成物、およびその使用方法を含む。

【0021】

化合物 1つの態様においては、本発明は、式:【化13】



【式中、Qは、 CF_3SO_2 , $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{NR}^3$, $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{R}^4$ または $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)\text{R}^4$ であり、ここで、 R^3 は、H, アルコキシ, アシルまたは C_1-C_3 アルキルであり、このそれぞれは置換されていてもされ

ていなくてもよく、 R^4 は、置換されていてもされていなくてもよいメチレンであり；

各 R^1 は、独立して、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル(例えば、限定されないが、 CF_3 、 CCl_3)、 CN 、 $(C=O)OR$ 、 $(C=O)R^5$ 、 H 、ハロ、 $O(C=O)R$ 、 OR 、 OH 、 NHR 、 $NH(C=O)OR$ 、 $NH(C=O)R^5$ 、 NO_2 、 $NHSO_2R^5$ 、 SO_2R^5 、 $R^4SO_2CF_3$ またはテトラゾールであり、ここで、 R^5 は、 CF_3 、 C_1-C_3 アルキル、 NHR であり、 R は、 H 、 C_1-C_3 アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、これは置換されていてもされていなくてもよく；

各 R^2 は、独立して、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル(例えば、限定されないが、 CF_3 、 CCl_3)、 CN 、 $(C=O)OR$ 、 $(C=O)R^5$ 、 H 、ハロ、 $O(C=O)R$ 、 OR 、 OH 、 NHR 、 $NH(C=O)OR$ 、 $NH(C=O)R^5$ 、 NO_2 、 $NHSO_2R^5$ 、 SO_2R^5 、テトラゾール、または $X^1-R^6-X^2$ であり、ここで、 X^1 は、存在してもしなくてもよく、存在する場合には、 O 、 N 、 $(C=O)$ 、 $(C=O)NH$ 、 $NH(C=O)$ 、 SO_2NH 、 $NHSO_2$ であり； R^6 は、置換されていてもされていなくてもよい $C1-3$ アルキレンであり； X^2 は、 CF_3 、 $(C=O)OR$ 、 $(C=O)R^5$ 、 H 、 $NH(C=O)R^5$ 、 $NH(C=O)OR$ 、 $NHSO_2R^5$ 、 NRR^3 、 $O(C=O)R$ 、 OR 、 SO_2R^5 、テトラゾールであり；

各 n は、独立して、 $0-3$ であり；

環 B は、アリール、炭素環式、ヘテロアリール、複素環式またはフェニル環であり、これは置換されていてもされていなくてもよく；

A^1 は、最短経路が $2-8$ 原子の長さである連結基であり、ここで、連結基中の原子は、置換されていてもされていなくてもよい炭素、または1個の窒素または酸素、または窒素、酸素およびイオウ組み合わせで置き換えられている炭素であり、ただし、2つのヘテロ原子は直線状連結基中で隣接して連結しておらず；連結基は、アリール、炭素環式、ヘテロアリール、複素環式またはフェニル環であるかまたはこれを含んでもよく、これは、連結基中で直接存在するかまたは連結基に付加されていてもよく；連結基は、アシルアルキル、アルケニレン、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシアミノ($-O-R-N-$)、アルコシアリールアルコキシ($-O-R-Ar-R-O-$ 、 R は $C1$ である)、アルコシアリールアルキル($-O-R-Ar-R-$ 、 R は $C1-2$ である)、アルコシアリールアミノ($-O-R-Ar-N-$ 、 R は $C1-2$ である)、アルコシアリールオキシアルキル($-O-R-Ar-O-R-$ 、 R は $C1$ である)、アルキルアミノ、アルキルアミノアルキル、アルキルアミノアリールアミノアルキル($-R-N-Ar-N-R-$ 、 R は $C1$ である)、アルキルアリール、アルキルアリールアルキル、アルキルアリールアミノ($-R-Ar-N-$ 、 R は $C1-3$ である)、アルキルアリールオキシ($-R-Ar-O-$ 、 R は $C1-3$ である)、アルキレン、アルキレンジアミン、アルキレンジオキシ、アルキルオキシ($-R-O-$)、アルキルオシアリール、アルキルオシアリールアルキルオキシ($-R-O-Ar-R-O-$ 、 R は C_1 である)、アルキルオシアリールオキシアルキル($-R-O-Ar-O-R-$ 、 R は C_1 である)、 C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノ、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、アルキニレン、 C_1-C_6N -スルホンアミド($-N-SO_2-R-$ 、 R は $C1-6$ である)、 C_3-C_7N -アミド($-N-(C=O)-R-$ 、 R は $C2-6$ である)、アミノアルキル($-N-R-$)、アミノアルキルアミノ、アミノアルキルアリールアルキル($-N-RAr-R-$ 、 R は $C1-2$ である)、アミノアルキルアリールアルキルアミノ($-N-R-Ar-R-N-$ 、 R は $C1$ である)、アミノアルキルアリールオキシ($N-R-Ar-O-$ 、 R は $C1-2$ である)、アミノアルキルオキシ($-N-R-O-$)、アミノアリール($-N-Ar-$)、アミノアリールアルキル($-N-Ar-R-$ 、 R は $C1-3$ である)、アミノアリールカルボニル($-N-Ar-(C=O)-$)、アミノアリールオキシ($-N-Ar-O-$)、アミノアリールオキシアルキル($-N-Ar-O-R-$ 、 R は $C1-2$ である)、アミノアリールスルホニル($-N-Ar-SO_2-$)、アリール、アリールアミノ、オルトまたはパラアリールジオキシ($-O-Ar-O-$)、置換メタ-アリールジオキシ、アリールジアミン($-N-Ar-N-$)、アリールオキシ、アリールオキシアルキル($-O-Ar-R-$ 、 R は $C1-3$ である)、アリールオキシアミノ($-O-Ar-N-$)、アリールオキシアミノアルキル($-O-Ar-N-R-$ 、 R は $C1-2$ である)、アリールオキシカルボニル($-O-Ar-(C=O)-$)、アリールオキシスルホニル($-O-Ar-SO_2-$)、ベンズイミダゾール、ベンゾ[b]フラン、ベンゾ[b]チオフェン、 C_3-C_7C アミド($-(C=O)-$

N-R-, RはC2-7である), カルボニルアリールアミノ($-(C=O)-Ar-N-$), カルボニルアリールカルボニル($-(C=O)-Ar-(C=O)-$), カルボニルアリールオキシ($-(C=O)-Ar-O-$), クロメン, シクロアルキレン, ジスルフィド, フラン, ハロアルキル, イミダゾール, イミダゾリジン, イミダゾリン, インドール, イソチアゾール, イソオキサゾール, モルホリン, オキサジアゾール, オキサゾール, オキシラン, パラチアジン, フェノチアジン, ピペラジン, ピペリジン, プリン, ピラン, ピラジン, ピラゾール, ピラゾリジン, プリミジン, プリジン, ピロール, ピロリジン, キノリン, C_2-C_6S -スルホンアミド($-SO_2-N-R$, RはC2-6である), スルホニルアルキル, スルホニルアリールアミノ($-SO_2-Ar-N-$), スルホニルアリールオキシ($-SO_2-Ar-O-$), スルホニルアリールスルホニル($-SO_2-Ar-SO_2-$), チアジアゾール, チアゾール, チオフェン, トリアジン, トリアゾール, 非置換アゼリジン, C_3-C_6 ウレイド($-N(C=O)-N-R-$, RはC2-5である)であってもよく, これは置換されていてもされていなくてもよく;

A²は, 最短経路が0-6原子の長さである連結基であり, ここで, 連結基中の原子は, 置換されていてもされていなくてもよい炭素, または1個の窒素, 酸素またはイオウ, または窒素, 酸素およびイオウの組み合わせで置き換えられている炭素であり; 連結基は, アリール, 炭素環式, ヘテロアリール, 複素環式またはフェニル環であるかまたはこれを含んでいてもよく, これは, 連結基中に直接存在するか, または連結基に付加されていてもよく; 連結基は, 置換されていてもされていなくてもよい1個の原子C, O, SまたはNであってもよく; 連結基は, アシルアルキル, アルケニレン, アルコキシ, アルコシアルキル, アルコシアミノ, アルコシアリールアルコキシ, アルコシアリールアルキル, アルコシアリールアミノ, アルコシアリールオキシアルキル, アルキルアミノ, アルキルアミノアルキル, アルキルアミノアリールアミノアルキル, アルキルアリール, アルキルアリールアルキル, アルキルアリールアミノ, アルキルアリールオキシ, アルキレン, アルキレンジアミン, アルキレンジオキシ, アルキルオキシ, アルキルオキシアリール, アルキルオキシアリールアルキルオキシ, アルキルオキシアリールオキシアルキル, アルキルスルホニルアミノ, アルキルチオ, アルキルチオアルキル, アルケニレン, N-スルホンアミド, N-アミド, アミノアルキル, アミノアルキルアミノ, アミノアルキルアリールアルキル, アミノアルキルアリールアルキルアミノ, アミノアルキルアリールオキシ, アミノアルキルオキシ, アミノアリール, アミノアリールアルキル, アミノアリールカルボニル, アミノアリールオキシ, アミノアリールオキシアルキル, アミノアリールスルホニル, アリール, アリールアミノ, オルトまたはパラアリールジオキシ, 置換メタ-アリールジオキシ, アリールジアミン, アリールオキシ, アリールオキシアルキル, アリールオキシアミノ, アリールオキシアミノアルキル, アリールオキシカルボニル, アリールオキシスルホニル, ベンズイミダゾール, ベンゾ[b]フラン, ベンゾ[b]チオフェン, C-アミド, カルボニルアリールアミノ, カルボニルアリールカルボニル, カルボニルアリールオキシ, クロメン, シクロアルキレン, フラン, ハロアルキル, イミダゾール, イミダゾリジン, イミダゾリン, インドール, イソチアゾール, イソオキサゾール, モルホリン, オキサジアゾール, オキサゾール, オキシラン, パラチアジン, フェノチアジン, ピペラジン, ピペリジン, プリン, ピラン, ピラジン, ピラゾール, ピラゾリジン, プリミジン, プリジン, ピロール, ピロリジン, キノリン, スルホンアミド, スルホニルアルキル, スルホニルアリールアミノ, スルホニルアリールオキシ, スルホニルアリールスルホニル, チアジアゾール, チアゾール, チオフェン, トリアジン, トリアゾール, 非置換アゼリジン, ウレイドであってもよく, これは置換されていてもされていなくてもよい, を有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩または溶媒和物に関する。

【0022】

別の態様においては, 本発明は, 上述の式(I), (II)を有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩または溶媒和物に関し, 式中, Qは, CF_3SO_2 であり;

各R¹は, 独立して, CF_3 , $(C=O)OR$, $(C=O)R^5$, H, ハロ, NHR, $NH(C=O)OR$, $NH(C=O)R^5$, $NHSO_2R^5$, NO_2 , $O(C=O)R$, OH, OR, SO_2R^5 またはテトラゾールであり;

各R²は, 独立して, $(C=O)OR$, $(C=O)R^5$, $NH(C=O)OR$, $NH(C=O)R^5$, NHR, $NHSO_2R^5$, NO_2 , $-R^6-(C=O)OR$, $-R^6-NRR^3$, $-R^6$ -テトラゾール, またはテトラゾールであり;

各nは, 独立して, 0-2であり;

環Bは, フェニルまたはヘテロアリールであり, これは置換されていてもされていなくてもよく; および連結基A¹は, C_2-C_4 アルコキシ, C_2-C_4 アルコシアルキル, C_2-C_4 アルキレンジオキシ,

C_2-C_4 アルキルアミノアルキル, C_2-C_4 アルキレンジアミン, C_3-C_4C -アミド, C_3-C_4N -アミド, C_3-C_4 ウレイド, C_1-C_3N -スルホンアミド, C_2-C_3S -スルホンアミド, アリールジオキシ, アリールジアミン, アリール, アルキルアリールアルキル, イミダゾール, オキサゾール, オキサジアゾール, ピラゾール, ピラゾリジン, ピロールまたはトリアゾールである。

【0023】

別の態様においては, 本発明は, 上述の式(I), (II)を有する化合物またはその薬学的に許容する塩または溶媒和物に関し, 式中, Qは, CF_3SO_2NH であり;

各 R^1 は, 独立して, CF_3 , $(C=O)OR$, $(C=O)R^5$, H, ハロ, NHR , $NH(C=O)OR$, $NH(C=O)R^5$, $NHSO_2R^5$, NO_2 , $O(C=O)R$, OH, OR, SO_2R^5 またはテトラゾールであり;

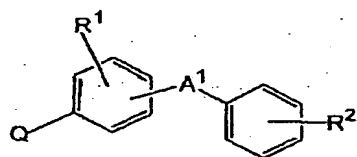
各 R^2 は, 独立して, $(C=O)OR$, $(C=O)R^5$, $NH(C=O)OR$, $NH(C=O)R^5$, NHR , $NHSO_2R^5$, NO_2 , SO_2R^5 , $-R^6-(C=O)OR$, $-R^6-NRR^3$, $-R^6$ -テトラゾール, またはテトラゾールであり;

各nは, 独立して, 0-2であり;

環Bは, フェニルまたはヘテロアリールであり, これは置換されていてもされていなくてもよく; および連結基 A^1 は, C_2-C_4 アルコキシ, C_2-C_4 アルコキシアルキル, C_2-C_4 アルキレンジオキシ, C_2-C_4 アルキルアミノアルキル, C_2-C_4 アルキレンジアミン, C_3-C_4C -アミド, C_3-C_4N -アミド, C_3-C_4 ウレイド, C_1-C_3N -スルホンアミド, C_2-C_3S -スルホンアミド, アリールジオキシ, アリールジアミン, アリール, アルキルアリールアルキル, イミダゾール, オキサゾール, オキサジアゾール, ピラゾール, ピラゾリジン, ピロールまたはトリアゾールである。

【0024】

別の態様においては, 本発明は, 式(IV):【化14】

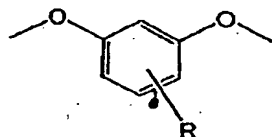


(IV)

[式中, Qは, CF_3SO_2 または CF_3SO_2NH であり; R^1 は, Hまたは NO_2 であり; R^2 は, $(C=O)OR$, $NHSO_2R^5$ または SO_2R^5 であり; および連結基 A^1 は, C_2-C_4 アルコキシアルキル, アリールジオキシ, アリール, アルキルアリールアルキルまたはオキサジアゾールである]
を有する化合物またはその薬学的に許容する塩または溶媒和物に関する。

【0025】

別の態様においては, 上述の式IまたはIVを有する化合物中の A^1 リンカーにおいて, リンカーは構造:【化15】



[式中, Rは, 水素以外の任意の置換基である]
を有する。

【0026】

本発明はまた, 式(I), (II)または(III)の化合物を含む医薬組成物を含む。すなわち, 本発明にしたがって用いるための医薬組成物は, 活性化合物を薬学的に用いることができる製剤に加工することを容易にする1またはそれ以上の生理学的に許容する担体, 例えば賦形剤および助剤を用

いて、慣用の方法により処方することができる。

【0027】

リン酸模倣体を用いる疾病の治療 上述の化合物の生化学的および細胞アッセイの両方における活性の研究に部分的に基づいて、我々は、トリフルオロメチルスルホン成分を有する化合物およびその誘導体であるトリフルオロメチルスルホンアミドが広いスペクトルの活性を有することを発見した。特定の作用メカニズムに限定されるものではないが、現在のところ、このような化合物は広範な種類のリン酸誘導体含有蛋白質、例えばホスファターゼおよびキナーゼについてリン酸基、例えばホスホチロシンの効果を模倣し、このことにより種々の重要な治療標的の障害を与える。本発明の化合物は、ホスファターゼに対して安定であり、細胞膜を横切ることができ、高い純度で容易に製造することができる。したがって、これらの化合物は、医薬品として用いるのに独特に適している。

【0028】

本発明の化合物および医薬組成物を用いて、疾病、例えば、限定されないが、糖尿病；サイトカインシグナル伝達が不全である免疫疾患、特に貧血および免疫不全；慢性関節リウマチ；神経変性性疾患；癌、特に、成長因子により媒介される制御されないシグナル伝達の結果として悪性細胞が増殖および／または転移する固形癌、例えば神経膠腫、黒色腫、カポジ肉腫、血管腫および卵巣、乳、肺、脾臓、肝臓、前立腺、結腸および類表皮癌；PTPaseに関連する感染性疾患；または骨粗鬆症を治療、軽減または予防することができる。

【0029】

さらに、本発明は、細胞においてリン酸結合蛋白質の活性を阻害、制御または調節する方法を提供する。該方法は、細胞に有効量の2000ダルトン未満の分子量を有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩または溶媒和物を投与することを含む。化合物は、 $C(R^{11})FaSO_bZ-$ および $R^{12}SO_bC(R^{11})Fm-$ からなる群より選択される少なくとも1つの官能基を含む。ここで、aは1、2または3であり、bは1または2であり、mは1または2であり；ZはCまたはNであり、ここで、 R^{11} は、存在しなくてもよく、存在する場合には、独立して、H、ハロ、 C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_4 アルケニルまたは C_1-C_4 ハロアルキルであり、これは置換されていてもされていなくてもよく； R^{12} は C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルキルであり、これは置換されていてもされていなくてもよく、またはNであり、これは置換されていてもされていなくてもよい。

【0030】

この態様においては、化合物は、リン酸結合蛋白質の活性を制御、阻害または調節する。

【0031】

上述の方法の1つの態様においては、化合物は、式： $C(R^{11})FaSO_bZR^{13}$ または $R^{12}SO_bC(R^{11})FmR^{13}$ を有する。 ZR^{13} または R^{13} は、アミド、アミン、エステル、エーテル、単環ヘテロ環、多環式ヘテロ環、非環状炭化水素、単環脂肪族炭化水素、多環式脂肪族炭化水素、単環芳香族炭化水素、多環式芳香族炭化水素、大環状化合物、ヌクレオシド、ヌクレオチド、オリゴアミド、オリゴアミン、オリゴエステル、オリゴエーテル、オリゴヌクレオチド、オリゴサッカライド、オリゴ尿素、オリゴウレタン、ペプチド、ペプチドオリゴマー、サッカライド、ステロイド、尿素、ウレタンであることができ、これは置換されていてもされていなくてもよい。

【0032】

好ましい態様においては、化合物は、式 CF_3SO_2- 、 CF_3SO_2N- 、 CF_3SO_2C- 、 CF_3SO_2CO- 、 CF_3SO_2CN- 、 $CF_3CF_2SO_2-$ または CHF_2SO_2- を含む。

【0033】

別の好ましい態様においては、 ZR^{13} または R^{13} は、単環ヘテロ環、多環式ヘテロ環、単環芳香族炭化水素、多環式芳香族炭化水素であり、これは置換されていてもされていなくてもよい。あるいは、Zは、置換されていてもされていなくてもよいメチレンである。化合物の分子量は、1000ダルトン未満、好ましくは650ダルトン未満でありうる。

【0034】

上述の方法においては、リン酸結合蛋白質は、ホスホヒスチジン、ホスホセリン、ホスホトレオニンまたはホスホチロシン結合蛋白質でありうる。これはまた酵素であってもよい。酵素は、メタロプロテアーゼまたは共有結合ホスホシステイン中間体を形成する酵素であってもよい。酵素は、ホスフ

ァターゼまたはキナーゼ, 例えばヒスチジンキナーゼ, セリンキナーゼ, トレオニンキナーゼまたはチロシンキナーゼであってもよい。これはまた, 蛋白質チロシンホスファターゼシグナル伝達に関連していてもよい。

【0035】

本発明の方法の1つの態様においては, 結合蛋白質は, 二重特異性ホスファターゼ, ヒスチジン/リシンホスファターゼ, 低分子量ホスファターゼ, ホスホチロシン結合(PTB)ドメイン, プレクストリンホモロジードメイン, Ser/Thrホスファターゼ, Srcホモロジー2(SH2)ドメイン, 蛋白質チロシンホスファターゼ, またはチロシン-特異的ホスファターゼである。ホスファターゼは, アルファホスファターゼ, ベータホスファターゼ, cdc25ホスファターゼ, cdiホスファターゼ, CD45ホスファターゼ, DEP1ホスファターゼ, イプシロンホスファターゼ, LARホスファターゼ, MAPキナーゼホスファターゼ, MEG2ホスファターゼ, ミューホスファターゼ, 1Bホスファターゼ, PESTホスファターゼ, PP2 β (カルシニューリン)ホスファターゼ, SHP1ホスファターゼ, SHP2ホスファターゼ, シグマホスファターゼ, T-細胞ホスファターゼ, VH1様ホスファターゼ, VHRホスファターゼ, エルジンホスファターゼ, またはゼータホスファターゼであってもよい。

【0036】

好ましくは, リン酸結合蛋白質の活性は, インビトロアッセイにより決定する。さらに, 好ましくは細胞は哺乳動物細胞であり, より好ましくはヒト細胞である。

【0037】

発明の詳細な説明ホスファターゼ阻害 本発明は, ホスファターゼおよびキナーゼの活性を, 例えば, 限定されないが, 阻害するリン酸模倣体として作用しうる化合物を包含する。より詳細には, 本発明は, ホスファターゼ活性を阻害しうる化合物を包含する。これらの化合物はシグナル伝達により制御される細胞プロセスをアップレギュレートまたはダウンレギュレートするであろうが, これらの化合物は本明細書において一般的に"ホスファターゼ阻害剤"と称される。特定の作用メカニズムに限定されるものではないが, 本発明の小分子は, リン酸模倣体としての活性を有し, したがって, 細胞においてホスファターゼ阻害を行うことができる。

【0038】

本発明は, 哺乳動物細胞において蛋白質チロシンホスファターゼシグナル伝達を制御, 阻害または調節する方法を包含する。該方法は, 細胞を有効量の上述の化合物と接触させるか, または哺乳動物に薬学的に有効量の上述の化合物および薬学的に許容しうる担体または賦形剤を投与することを含む。

【0039】

本発明は, 正常または疾病細胞においてシグナル伝達を調節または制御しうる化合物を使用することを包含する。本発明はまた, 酵素, 特にキナーゼおよびホスファターゼの活性を阻害しうる化合物を用いてシグナル伝達を調節または引き起こすことに関する。本発明はさらに, 化合物によりこれらの酵素の活性を阻害することにより, シグナル伝達により制御される細胞プロセスを制御することに関する。本発明の化合物は, 癌, 糖尿病, 免疫調節関連疾患, 神経変性性疾患または骨粗鬆症の予防または治療に特に適している。本発明はさらに, キナーゼまたはホスファターゼが関与するシグナル伝達の機能不全により引き起こされる疾患を有する患者の治療においてそのような化合物を使用することを提供する。

【0040】

本発明の1つの態様においては, 本発明の化合物は, 蛋白質チロシンホスファターゼの活性を阻害することができ, これは貫膜または細胞内であり, 1またはそれ以上の特徴的触媒的ドメインを含んでいてもよい。PTPの触媒的ドメインのアミノ酸配列は, [I/V]HCXXXXXR[S/T](配列番号1)を含んでいてもよいが, これに限定されない。さらに, PTPは, 1またはそれ以上のモジュラー保存ドメイン, 例えば, 限定されないが, SH2, SH3およびPHドメインを有していてもよい。本発明の特定の態様においては, 本発明の化合物を用いて, PTP1B(Charbonneau, et. al., 1989, Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 86:5252-5256), T-細胞PTP(Cool et. al., 1989, Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 86:5257-5261), PTP1C(Shen et. al., 1991, Nature, 352:736-739), PTP1D(Vogel, et. al., 1993, Science, 259:1611-1614), RTP α , RTP β , RTP γ (Kaplan et. al., 1990, Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 87:7000-7004), RTP α (Yan, et. al., 1993, J. Biol. Chem., 268:24880-24886), RTP K(Jiang et. al., 1993, Mol. Cell Biol., 13:2942-2951)およびCD45(Charbonneau et. al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85:182-7186)のホスファターゼ活性を阻

害することができる。本発明において好ましいPTKおよびPTPは、ヒト由来のものである。PTPまたはシグナリング経路中のPTPの組に実質的に特異的なホスファターゼ活性の阻害が好ましい。ホスファターゼ活性の阻害は、本発明の化合物がシグナル伝達を調節および/または制御しうるその能力に関係する作用のメカニズムであると考えられるが、本出願人は、特定の作用メカニズムに限定されることを意図するものではない。

【0041】

本明細書において用いられる場合、"シグナル伝達"との用語は、貫膜シグナリングに限定されず、細胞の全体から分岐して核に入る多数の経路を含む。そのようなシグナリング経路には、限定されないが、Ras経路(Schlessinger, 1994, Curr. Opin. Genet. Dev., 4:25-30), JAK/STAT経路(Sadowski et. al., 1994, Science, 261:1739-1744), ホスホイノシチド3-キナーゼ経路およびホスホリパーゼC- γ 経路が含まれる。本明細書において用いられる場合、"調節"または"調節する"との用語は、シグナリング経路のアップレギュレーションまたはダウンレギュレーションを意味する。シグナル伝達の制御下にある細胞プロセスには、限定されないが、特異的遺伝子の転写; 正常な細胞機能, 例えば代謝, 増殖, 分化, 接着, アポトーシスおよび生存; ならびに異常なプロセス, 例えばトランスフォーメーション, 分化の遮断および転移が含まれる【0042】

シグナルは、リガンドが細胞表面上でそのレセプターに結合することにより誘発され、細胞内の種々の基質上の特定のチロシン残基のリン酸化または脱リン酸化によりシグナルが伝達および伝播される。キナーゼまたはホスファターゼとその基質との間の特異的相互作用には、原形質膜の内表面または核を含む他の細胞内コンパートメント内における過渡的なまたは安定な多分子複合体の形成が関与するであろう。基質は、シグナリング経路中の酵素によりリン酸化または脱リン酸化される1またはそれ以上の残基を含むことができる。そのような基質には、レセプターおよびそのサブユニット、レセプターと関連するかそれにリクルートされる分子、例えば細胞質キナーゼ、細胞質ホスファターゼ、アダプター分子、細胞骨格蛋白質および転写因子が含まれる。

【0043】

本明細書において用いられる場合、"レセプター"との用語には、限定されないが、インスリンレセプター、インスリン様成長因子レセプターファミリーのメンバー、表皮成長因子レセプターファミリー、繊維芽細胞成長因子レセプターファミリー、肝細胞成長因子レセプターファミリー、血管内皮成長因子レセプターファミリー、ニューロトロフィンレセプター(trk)ファミリー、T細胞レセプター、B細胞レセプターおよびI-IV型のサイトカインレセプターファミリーのメンバーが含まれる(Heldin, 1995, Cell, 80:213-223; Taniguchi, 1995, Science, 268:251-255)。基質であるアダプター分子は、Grb蛋白質、IRS-1、Zap-70およびShcを含んでもよい(Pawson et. al., 1995, Nature, 373:573-580)。細胞骨格蛋白質、例えばアクチンおよび転写因子、例えばSTAT蛋白質(Ihle et. al., 1994, Trends Biochem. Sci., 19:222-227)もまた、基質として働くことができる。本明細書において用いられる場合、リガンドとの用語は、細胞外シグナリング分子と同義であり、例えば、限定されないが、成長因子、例えばインスリン、EGF、PDGF、繊維芽細胞成長因子、血管内皮成長因子、およびニューロトロフィン; およびサイトカイン、例えば成長ホルモン、エリスロポエチン、腫瘍壊死因子、インターロイキンおよびインターフェロンが含まれる。リガンドとの用語は、可溶性の分子に限定されず、例えば、細胞外マトリクス蛋白質、細胞接着分子、ならびに抗原提示細胞の表面上の主要組織適合性複合体蛋白質と会合した抗原性ペプチドが含まれる。

【0044】

本発明の1つの態様においては、本発明の化合物を用いて、細胞においてシグナル伝達を誘発またはアップレギュレートし、リガンドのレセプターへの結合の効果を増強するか、またはリガンドが存在しない場合には模倣することができる。化合物は、シグナリング経路において、通常はシグナリングに対して負に作用するホスファターゼの活性を阻害するかまたは減少させることにより効果を発揮する。通常ホスファターゼがシグナル伝達をダウンレギュレートする1つのメカニズムには、PTKおよびその基質の特定のホスホチロシン残基(pTyr)の脱リン酸化が関与する。これは、多くのPTKが、シグナリング経路において最適に活性となるためにはそれ自身のチロシン残基のいくつかがリン酸化されることを必要とするためである。本発明の化合物を用いて、通常はリガンド結合によりリン酸化されて、このことによりリン酸化の程度および持続を増強するレセプターまたはそのサブユニットのpTyr残基の脱リン酸化を防止することができる。また、本発明の化合物を用いて、その基底活性のために残基が自己リン酸化またはトランスリン酸化されるキナーゼの脱リン酸化を防止することができる。これらのキナーゼにおいては、キナーゼの基底活性は、化合物

により構成的ホスファターゼ活性が阻害されるか減少した場合にシグナルを促進するのに十分であるため、リガンド結合の非存在下において、本発明の化合物によりシグナルを誘発することができる。

【0045】

本発明の1つの態様は、活性化インスリンレセプター上の部位の構成的脱リン酸化を阻害することにより、インスリンレセプターシグナル伝達を誘発、増強または維持する方法に関する。このことにより、インスリンレセプターがリン酸化されたままになり、したがって、インスリンシグナルを増強または維持することができるであろう。さらに、インスリンレセプターはインスリンの非存在下においても低レベルでリン酸化されることが示されているため (Goldstein, 1992, J. Cell Biol., 48:33-42), 本発明の化合物を用いて、インスリンの非存在下においても、レセプター上のチロシン残基が自己リン酸化することにより、シグナルを誘発することができる。

【0046】

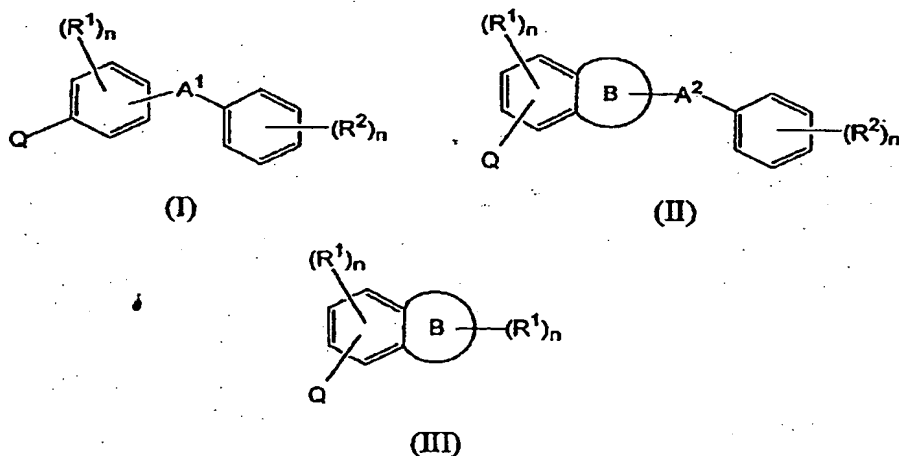
ホスファターゼがシグナリングに対する負の効果を示すことができる別のメカニズムは、シグナリングの間にSH2含有分子が結合する特定の部位の脱リン酸化によるものである。そのような部位がなければ、SH2含有分子が特定の細胞内コンパートメントにリクルートされて、多重蛋白質シグナリング複合体を形成することが防止され、このことによりシグナルがさらに伝播されることが防止される。したがって、本発明の化合物を用いて、通常はシグナリングを促進するSH2含有蛋白質の結合部位として働く基質蛋白質の部位の脱リン酸化を防止することにより、シグナル伝達をアップレギュレートまたは長くすることができる。本発明の別の態様においては、本発明の化合物を用いて任意の基質上の、シグナルの伝達または伝播に必須である特定の残基の脱リン酸化を防止することができる。さらに、本発明の化合物を用いて、任意の基質上の、シグナル伝達に阻害的である特定の残基の脱リン酸化を防止することができる。

【0047】

本発明の化合物はまた、細胞においてシグナル伝達を抑制またはダウンレギュレートするために用いて、リガンドのレセプターへの結合の効果を破壊するかまたは弱めることができる。化合物は、シグナリング経路において、通常はシグナリングに対してポジティブに作用するホスファターゼを阻害することができる。例えば、ホスファターゼは、キナーゼのSrcファミリーのメンバーを活性化することによりシグナリングを促進する。Srcファミリーキナーゼは、そのカルボキシ末端にリン酸化の阻害的部位を有しており、これは、脱リン酸化によりキナーゼ活性を活性化する。すなわち、本発明の化合物を用いて、通常はシグナル伝達を促進するよう機能する、キナーゼのカルボキシ末端の阻害的残基の脱リン酸化を防止することができる。Srcファミリーキナーゼには、Src, Fyn, Lck, Lyn, Blk, Hck, FgrおよびYrkが含まれる。ホスファターゼにより同様に制御されることができる他のキナーゼには、FakおよびCskが含まれる (Taniguchi, 1995, Science, 268:251-255)。

【0048】

化合物 1つの態様においては、本発明は、式:【化16】



〔式中、Qは、 CF_3SO_2 、 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{NR}^3$ 、 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{R}^4$ または $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)\text{R}^4$ であり、ここで、 R^3 は、H、アルコキシ、アシルまたは C_1 – C_3 アルキルであり、このそれぞれは置換されていてもされ

ていなくてもよく、 R^4 は、置換されていてもされていなくてもよいメチレンであり;

各 R^1 は、独立して、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル(例えば、限定されないが、 CF_3 、 CCl_3)、 CN 、 $(C=O)OR$ 、 $(C=O)R^5$ 、 H 、ハロ、 NHR 、 $NH(C=O)OR$ 、 $NH(C=O)R^5$ 、 NO_2 、 NH 、 SO_2R^5 、 $O(C=O)R$ 、 OH 、 OR 、 SO_2R^5 、 $R^4SO_2CF_3$ またはテトラゾールであり、ここで、 R^5 は、 CF_3 、 C_1-C_3 アルキル、 NHR であり、 R は、 H 、 C_1-C_3 アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、これは置換されていてもされていなくてもよく;

各 R^2 は、独立して、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル(例えば、限定されないが、 CF_3 、 CCl_3)、 CN 、 $(C=O)OR$ 、 $(C=O)R^5$ 、 H 、ハロ、 $O(C=O)R$ 、 OR 、 OH 、 NHR 、 $NH(C=O)OR$ 、 $NH(C=O)R^5$ 、 NO_2 、 $NHSO_2R^5$ 、 SO_2R^5 、テトラゾール、または $X^1-R^6-X^2$ であり、ここで、 X^1 は存在してもしなくてもよく、存在する場合には、 O 、 N 、 $(C=O)$ 、 $(C=O)NH$ 、 $NH(C=O)$ 、 SO_2N 、 H 、 $NHSO_2$ であり; R^6 は、置換されていてもされていなくてもよい C_1-3 アルキレンであり; X^2 は、 CF_3 、 $(C=O)OR$ 、 $(C=O)R^5$ 、 H 、 $NH(C=O)R^5$ 、 $NH(C=O)OR$ 、 $NHSO_2R^5$ 、 NRR^3 、 $O(C=O)R$ 、 OR 、 SO_2R^5 、テトラゾールであり;

各 n は、独立して、 $0-3$ であり;

環 B は、アリール、炭素環式、ヘテロアリール、複素環式またはフェニル環であり、これは置換されていてもされていなくてもよく;

A^1 は、最短経路が2-8原子の長さである連結基であり、ここで、連結基中の原子は、置換されていてもされていなくてもよい炭素、または1個の窒素または酸素、または窒素、酸素およびイオウの組み合わせで置き換えられている炭素であり、ただし、2つのヘテロ原子は直線状の連結基中で隣接して連結しておらず;連結基は、アリール、炭素環式、ヘテロアリール、複素環式またはフェニル環であるかまたはこれを含んでもよく、これは、連結基中で直接存在するか、または連結基に付加されていてもよく;連結基は、アシルアルキル、アルケニレン、アルコキシ、アルコシアリール、アルコキシアミノ($-O-R-N-$)、アルコキシアリールアルコキシ($-O-R-Ar-R-O-$ 、 R は C_1 である)、アルコキシアリールアルキル($-O-R-Ar-R-$ 、 R は C_1-2 である)、アルコキシアリールアミノ($-O-R-Ar-N-$ 、 R は C_1-2 である)、アルコキシアリールオキシアルキル($-O-R-Ar-O-R-$ 、 R は C_1 である)、アルキルアミノ、アルキルアミノアルキル、アルキルアミノアリールアミノアルキル($-R-N-Ar-N-R-$ 、 R は C_1 である)、アルキルアリール、アルキルアリールアルキル、アルキルアリールアミノ($-R-Ar-N-$ 、 R は C_1-3 である)、アルキルアリールオキシ($-R-Ar-O-$ 、 R は C_1-3 である)、アルキレン、アルキレンジアミン、アルキレンジオキシ、アルキルオキシ($-R-O-$)、アルキルオキシアリール、アルキルオキシアリールアルキルオキシ($-R-O-Ar-R-O-$ 、 R は C_1 である)、アルキルオキシアリールオキシアルキル($-R-O-Ar-O-R-$ 、 R は C_1 である)、 C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノ、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、アルキニレン、 C_1-C_6N -スルホンアミド($-N-SO_2-R-$ 、 R は C_1-6 である)、 C_3-C_7N -アミド($-N-(C=O)-R-$ 、 R は C_2-6 である)、アミノアルキル($-N-R-$)、アミノアルキルアミノ、アミノアルキルアリールアルキル($-N-R-Ar-R-$ 、 R は C_1-2 である)、アミノアルキルアリールアルキルアミノ($-N-R-Ar-R-N-$ 、 R は C_1 である)、アミノアルキルアリールオキシ($-N-R-Ar-O-$ 、 R は C_1-2 である)、アミノアルキルオキシ($-N-R-O-$)、アミノアリール($-N-Ar-$)、アミノアリールアルキル($-N-Ar-R-$ 、 R は C_1-3 である)、アミノアリールカルボニル($-N-Ar-(C=O)-$)、アミノアリールオキシ($-N-Ar-O-$)、アミノアリールオキシアルキル($-N-Ar-O-R-$ 、 R は C_1-2 である)、アミノアリールスルホニル($-N-Ar-SO_2-$)、アリール、アリールアミノ、オルトまたはパラアリールジオキシ($-O-Ar-O-$)、置換メタ-アリールジオキシ、アリールジアミン($-N-Ar-N-$)、アリールオキシ、アリールオキシアルキル($-O-Ar-R-$ 、 R は C_1-3 である)、アリールオキシアミノ($-O-Ar-N-$)、アリールオキシアミノアルキル($-O-Ar-N-R-$ 、 R は C_1-2 である)、アリールオキシカルボニル($-O-Ar-(C=O)-$)、アリールオキシスルホニル($-O-Ar-SO_2-$)、ベンズイミダゾール、ベンゾ[b]フラン、ベンゾ[b]チオフェン、 C_3-C_7C アミド($-$

(C=O)-N-R-, RはC2-7である), カルボニルアリールアミノ(-(C=O)-Ar-N-), カルボニルアリールカルボニル(-(C=O)-Ar-(C=O)-), カルボニルアリールオキシ(-(C=O)-Ar-O-), クロメン, シクロアルキレン, ジスルフィド, フラン, ハロアルキル, イミダゾール, イミダゾリジン, イミダゾリン, インドール, イソチアゾール, イソオキサゾール, モルホリン, オキサジアゾール, オキサゾール, オキシラン, パラチアジン, フェノチアジン, ピペラジン, ピペリジン, プリン, ピラン, ピラジン, ピラゾール, ピラゾリジン, プリミジン, プリジン, ピロール, ピロリジン, キノリン, C₂-C₆S-スルホンアミド(-SO₂-N-R, RはC2-6である), スルホニルアルキル, スルホニルアリールアミノ(-SO₂-Ar-N-), スルホニルアリールオキシ(-SO₂-Ar-O-), スルホニルアリールスルホニル(-SO₂-Ar-SO₂-), チアジアゾール, チアゾール, チオフェン, トリアジン, トリアゾール, 未置換アゼリジン, C₃-C₆ウレイド(-N(C=O)-N-R-, RはC2-5である)であってもよく, これは置換されていてもされていなくてもよく;

A²は, 最短経路が0-6原子の長さである連結基であり, ここで, 連結基中の原子は, 置換されていてもされていなくてもよい炭素, または1個の窒素, 酸素またはイオウ, または窒素, 酸素およびイオウの組み合わせで置き換えられている炭素であり; 連結基は, アリール, 炭素環式, ヘテロアリール, 複素環式またはフェニル環であるかまたはこれを含んでいてもよく, これは, 連結基中に直接存在するかまたは連結基に付加されていてもよく; 連結基は, 置換されていてもされていなくてもよい1個の原子C, O, SまたはNであってもよく; 連結基は, アシルアルキル, アルケニレン, アルコキシ, アルコキシアルキル, アルコキシアミノ, アルコキシアリールアルコキシ, アルコキシアリールアルキル, アルコキシアリールアミノ, アルコキシアリールオキシアルキル, アルキルアミノ, アルキルアミノアルキル, アルキルアミノアリールアミノアルキル, アルキルアリール, アルキルアリールアルキル, アルキルアリールアミノ, アルキルアリールオキシ, アルキレン, アルキレンジアミン, アルキレンジオキシ, アルキルオキシ, アルキルオキシアリール, アルキルオキシアリールアルキルオキシ, アルキルオキシアリールオキシアルキル, アルキルスルホニルアミノ, アルキルチオ, アルキルチオアルキル, アルキニレン, N-スルホンアミド, N-アミド, アミノアルキル, アミノアルキルアミノ, アミノアルキルアリールアルキル, アミノアルキルアリールアルキルアミノ, アミノアルキルアリールオキシ, アミノアルキルオキシ, アミノアリール, アミノアリールアルキル, アミノアリールカルボニル, アミノアリールオキシ, アミノアリールオキシアルキル, アミノアリールスルホニル, アリール, アリールアミノ, オルトまたはパラアリールジオキシ, 置換メタ-アリールジオキシ, アリールジアミン, アリールオキシ, アリールオキシアルキル, アリールオキシアミノ, アリールオキシアミノアルキル, アリールオキシカルボニル, アリールオキシスルホニル, ベンズイミダゾール, ベンゾ[b]フラン, ベンゾ[b]チオフェン, C-アミド, カルボニルアリールアミノ, カルボニルアリールカルボニル, カルボニルアリールオキシ, クロメン, シクロアルキレン, フラン, ハロアルキル, イミダゾール, イミダゾリジン, イミダゾリン, インドール, イソチアゾール, イソオキサゾール, モルホリン, オキサジアゾール, オキサゾール, オキシラン, パラチアジン, フェノチアジン, ピペラジン, ピペリジン, プリン, ピラン, ピラジン, ピラゾール, ピラゾリジン, プリミジン, プリジン, ピロール, ピロリジン, キノリン, スルホンアミド, スルホニルアルキル, スルホニルアリールアミノ, スルホニルアリールオキシ, スルホニルアリールスルホニル, チアジアゾール, チアゾール, チオフェン, トリアジン, トリアゾール, 非置換アゼリジン, ウレイドであってもよく, これは置換されていてもされていなくてもよい]

を有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩または溶媒和物に関する。

【0049】

別の態様においては, 本発明は, 上述の式(I), (II)を有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩または溶媒和物に関し, 式中, QはCF₃SO₂であり;

各R¹は, 独立して, CF₃, (C=O)OR, (C=O)R⁵, H, ハロ, NHR, NH(C=O)OR, NH(C=O)R⁵, NHSO₂R⁵, NO₂, O(C=O)R, OR, OH, SO₂R⁵またはテトラゾールであり;

各R²は, 独立して, (C=O)OR, (C=O)R⁵, NH(C=O)OR, NH(C=O)R⁵, NHR, NHSO₂R⁵, NO₂, -R⁶-(C=O)OR, -R⁶-NRR³, -R⁶-テトラゾール, またはテトラゾールであり;

各nは, 独立して, 0-2であり;

環Bは, フェニルまたはヘテロアリールであり, これは置換されていてもされていなくてもよく; およ

び連結基 A^1 は、 C_2-C_4 アルコキシ、 C_2-C_4 アルコシアルキル、 C_2-C_4 アルキレンジオキシ、 C_2-C_4 アルキルアミノアルキル、 C_2-C_4 アルキレンジアミン、 C_3-C_4 C-アミド、 C_3-C_4 N-アミド、 C_3-C_4 ウレイド、 C_1-C_3 N-スルホンアミド、 C_2-C_3 S-スルホンアミド、アリアルジオキシ、アリアルジアミン、アリアル、アルキルアリアルアルキル、イミダゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、ピラゾール、ピラゾリジン、ピロールまたはトリアゾールである。

【0050】

別の態様においては、本発明は、上述の式(I)、(II)を有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩または溶媒和物に関し、式中、Qは、 CF_3SO_2NH であり；

各 R^1 は、独立して、 CF_3 、 $(C=O)OR$ 、 $(C=O)R^5$ 、H、ハロ、NHR、 $NH(C=O)OR$ 、 $NH(C=O)R^5$ 、 $NHSO_2R^5$ 、 NO_2 、 $O(C=O)R$ 、OH、OR、 SO_2R^5 またはテトラゾールであり；

各 R^2 は、独立して、 $(C=O)OR$ 、 $(C=O)R^5$ 、 $NH(C=O)OR$ 、 $NH(C=O)R^5$ 、NHR、 $NHSO_2R^5$ 、 NO_2 、 SO_2R^5 、 $-R^6-(C=O)OR$ 、 $-R^6-NRR^3$ 、 $-R^6$ -テトラゾール、またはテトラゾールであり；

各nは、独立して、0-2であり；

環Bは、フェニルまたはヘテロアリアルであり、これは置換されていてもされていなくてもよく；および連結基 A^1 は、 C_2-C_4 アルコキシ、 C_2-C_4 アルコシアルキル、 C_2-C_4 アルキレンジオキシ、 C_2-C_4 アルキルアミノアルキル、 C_2-C_4 アルキレンジアミン、 C_3-C_4 C-アミド、 C_3-C_4 N-アミド、 C_3-C_4 ウレイド、 C_1-C_3 N-スルホンアミド、 C_2-C_3 S-スルホンアミド、アリアルジオキシ、アリアルジアミン、アリアル、アルキルアリアルアルキル、イミダゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、ピラゾール、ピラゾリジン、ピロールまたはトリアゾールである。

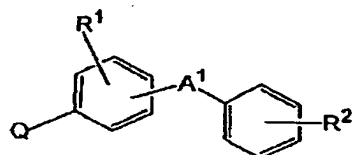
【0051】

あるいは、Qは CF_3SO_2 であり；各 R^1 は、独立して、H、NHR、 NO_2 、またはORであり；各 R^2 は、独立して、 $(C=O)OR$ 、または $NHSO_2R^5$ または SO_2R^5 であり；各nは、独立して、0-2であり；

そして、連結基 A^1 は、アルキルアリアルアルキル、 C_2-C_4 アルコシアルキル、 C_2-C_4 アルキレンジオキシ、アリアル、アリアルジアミン、アリアルジオキシ、またはオキサジアゾールであり、これは置換されていてもされていなくてもよく、または A^1 は、非置換または一置換の C_2-C_4 N-アミドである。

【0052】

別の態様においては、本発明は、式(IV)：【化17】

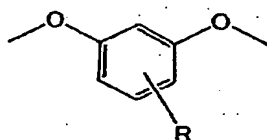


(IV)

【式中、Qは、 CF_3SO_2 または CF_3SO_2NH であり； R^1 は、Hまたは NO_2 であり； R^2 は、 $(C=O)OR$ 、 $NHSO_2R^5$ または SO_2R^5 であり；および連結基 A^1 は、 C_2-C_4 アルコシアルキル、アリアルジオキシ、アリアル、アルキルアリアルアルキルまたはオキサジアゾールである】を有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩または溶媒和物に関する。

【0053】

別の態様においては、上述の式IまたはIVを有する化合物中の A^1 リンカーにおいて、リンカーは構造：【化18】



【式中、Rは水素以外の任意の置換基である】
を有する。

【0054】

1つの好ましい態様においては、Qは、 CF_3SO_2 であり、化合物は、ビス(4-トリフルオロメチルスルホニルベンジル)エーテル、4-トリフルオロメチルスルホニルベンジル4-トリフルオロメチルスルホニルフェニルエーテル、N,N-ビス(4-トリフルオロメチルスルホニルベンジル)ベンズアミド、1,2-ビス(4-トリフルオロメチルスルホニルフェニル)エタン、N-(4-トリフルオロメチルスルホニルベンジル)-4-トリフルオロメチルスルホニルベンズアミド、N-(4-トリフルオロメチルスルホニルベンジル)ベンズアミド、3,5-ビス-(4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-安息香酸メチルエステル、[3,5-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-フェニル]-酢酸メチルエステル、3,5-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-安息香酸メチルエステル、1,3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-シクロペンタン、4-メチル-2,6-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-安息香酸メチルエステル、4-[2-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-エトキシ]-安息香酸メチルエステル、4-[3-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-フェノキシ]-安息香酸、1-(3,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)-5-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル、{4-[4-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-フェノキシ}-酢酸エチルエステル、4-[3-(4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-フェノキシ]-安息香酸、{4-[4-(4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-フェノキシ}-酢酸エチルエステル、N-(3-トリフルオロメチルスルホニルフェニル)-2-{2-[(3-トリフルオロメチルスルホニルフェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-アセトアミド、N-(3-トリフルオロメチルスルホニルフェニル)-2-{3-[(3-トリフルオロメチルスルホニルフェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-アセトアミド、N-(3-トリフルオロメチルスルホニルフェニル)-2-{4-[(3-トリフルオロメチルスルホニルフェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-アセトアミド、3,6-ビス-(モルホリン-4-イルメチル)-2,5-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)ベンゼン、[2,3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-プロピル]-ジメチルアミン、N(2-エチルアミノ-5-トリフルオロメチルスルホニルフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)アセトアミド、2-ヒドロキシ-5-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-テレフタル酸ジエチルエステル、{2-[(3-トリフルオロメチルスルホニルフェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-酢酸、{3-[(3-トリフルオロメチルスルホニルフェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-酢酸、{4-[(3-トリフルオロメチルスルホニルフェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-酢酸、3,5-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-ベンズアミド、3,5-ビス-(4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-安息香酸、N-(4-トリフルオロメチルスルホニルフェニル)-2-{2-[(4-トリフルオロメチルスルホニルフェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-アセトアミド、N-(4-トリフルオロメチルスルホニルフェニル)-2-{3-[(4-トリフルオロメチルスルホニルフェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-アセトアミド、N-(4-トリフルオロメチルスルホニルフェニル)-2-{4-[(4-トリフルオロメチルスルホニルフェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-アセトアミド、4-(1-エチル-5-トリフルオロメチルスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-安息香酸メチルエステル、4-(1-エチル-5-トリフルオロメチルスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-安息香酸、4-(1-エチル-5-トリフルオロメチルスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-N-ピリジン-4-イル-ベンズアミド、4-(1-エチル-5-トリフルオロメチルスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-N-(4-メトキシフェニル)-ベンズアミド、3-[4-(1-エチル-5-トリフルオロメチルスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ベンゾイルアミノ]-安息香酸エチルエステル、4-(1-エチル-5-トリフルオロメチルスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-

2-イル)-N(2-ピロリジン-1-イル-エチル)ベンズアミド, N-エチル-4-(1-エチル-5-トリフルオロメタンスルホン-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ベンズアミド, 1-エチル-5-トリフルオロメタンスルホン-1H-ベンゾイミダゾール-2-カルボン酸, [2-(ベンゾイル-ブチル-アミノ)-2-(4-トリフルオロメタンスルホン-フェニル)-アセチルアミノ]-酢酸メチルエステル, N-ベンジル-N[ブチルカルバモイル-(4-トリフルオロメタンスルホン-フェニル)-メチル]-ベンズアミド, N-[ブチルカルバモイル-(4-トリフルオロメタンスルホン-フェニル)-メチル]-N(2-ヒドロキシ-エチル)ベンズアミド, [2-(アセチル-シクロプロピル-アミノ)-2-(4-トリフルオロメタンスルホン-フェニル)-アセチルアミノ]-酢酸エチルエステル, [2-(アセチル-メチル-アミノ)-2-(4-トリフルオロメタンスルホン-フェニル)-アセチルアミノ]-酢酸エチルエステル, [2-(ベンゾイル-シクロヘキシル-アミノ)-2-(4-トリフルオロメタンスルホン-フェニル)-アセチルアミノ]-酢酸エチルエステル, N-シクロヘキシル-N-[(2, 6-ジメチル-フェニルカルバモイル)-(4-トリフルオロメタンスルホン-フェニル)-メチル]-ベンズアミド, [2-(アセチル-プロピル-アミノ)-2-(4-トリフルオロメタンスルホン-フェニル)-アセチルアミノ]-酢酸エチルエステル, [2-(アセチル-シクロヘキシル-アミノ)-2-(4-トリフルオロメタンスルホン-フェニル)-アセチルアミノ]-酢酸エチルエステル, {4-[4-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホン-フェノキシ)-ベンゼンスルホン]-フェノキシ}-酢酸, 4-[2-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホン-フェノキシ)-エトキシ]-安息香酸, 2, 5-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホン-フェノキシ)-テレフタル酸ジエチルエステル, 1-[2, 3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホン-フェノキシ)-プロピル]-ピペリジン, 4-[2, 3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホン-フェノキシ)-プロピル]-モルホリン, [2, 3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホン-フェノキシ)-プロピル]-2-ニトロ-フェニル-アミン, 1-(2-ニトロ-フェニルアミノ)-3-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホン-フェノキシ)-プロパン-2-オール, [2, 3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホン-フェノキシ)-プロピル]-(4-ニトロ-フェニル)-アミン, 1-(4-ニトロ-フェニルアミノ)-3-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホン-フェノキシ)-プロパン-2-オール, 4-[2-ヒドロキシ-3-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホン-フェノキシ)-プロピルアミノ]-ベンゼンスルホンアミドまたは4-[2, 3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメタンスルホン-フェノキシ)-プロピルアミノ]-ベンゼンスルホンアミドである。

【0055】

別の好ましい態様においては、Qは $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{NR}^3$ であり、 R^3 はHであり、化合物は、1, 2-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェニル)エタン, 1, 2-ビス(2-メチル-4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェニル)エタン, 1, 3-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェノキシ)-2, 2-ジメチルプロパン, 1, 3-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェノキシ)プロパン, 1, 4-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェノキシ)ブタン, 1, 4-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェノキシ)ベンゼン, 1-(4-アミノフェノキシ)-4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェノキシベンゼン, ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェニル)エーテル, 1, 3-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェノキシ)ベンゼン, 2, 5-ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェニル)-(1, 3, 4)オキサジアゾール, ビス(4-トリフルオロメチルスルホンアミドフェニル)-1, 4-ジイソプロピルベンゼン, 5-トリフルオロメタンスルホン-1H-インドール-2-カルボン酸, 1-メチル-5-トリフルオロメタンスルホン-1H-インドール-2-カルボン酸, (2-メチル-5-トリフルオロメタンスルホン-1H-インドール-1-イル)-酢酸, 1-メチル-5-トリフルオロメタンスルホン-1H-インドール-2-カルボン酸フェニルアミド, 5-トリフルオロメタンスルホン-1H-インドール-2-カルボン酸フェニルアミド, 3-[(1-メチル-5-トリフルオロメタンスルホン-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-安息香酸, 3-[(5-トリフルオロメタンスルホン-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-安息香酸, 4-[(5-トリフルオロメタンスルホン-1H-インドール-2-カルボニル)-アミノ]-安息香酸, 4-[2-(2-メチル-5-トリフルオロメタンスルホン-1H-インドール-1-イル)-アセチルアミノ]-安息香酸, 3-[2-(2-メチル-5-トリフルオロメタンスルホン-1H-インドール-1-イル)-アセチルアミノ]-安息香酸, 4-{[2-(2-メチル-5-トリフルオロメタンスルホン-1H-インドール-1-イル)-アセチルアミノ]-メチル}-安息香酸, (2-メチル-5-トリフルオロメタンスルホン-1H-インドール-1-イル)-酢酸tert-ブチルエステル, 1-メチル-5-トリフルオロメタンスルホン-1H-インドール-2-カルボン酸

ミノ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル, 6-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-ナフタレン-2-カルボン酸, N, N-ビス[(6-カルボキシル-ナフタレン-2-イル)メチル]トリフルオロメタンスルホンアミド, 6-[(メチル-トリフルオロメタンスルホニル-アミノ)-メチル]-ナフタレン-2-カルボン酸[(メチル-トリフルオロメタンスルホニル-アミノ)-メチル]-ナフタレン-2-カルボン酸, 3-({6-[(メチル-トリフルオロメタンスルホニル-アミノ)-メチル]-ナフタレン-2-カルボニル}-アミノ)-安息香酸, 1-tert-ブトキシカルボニルメチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル, 1-カルボキシメチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル, 1-tert-ブトキシカルボニルメチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸, 1-カルボキシメチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸, 1-カルボキシメチル-5-(N, N-ジトリフルオロメタンスルホニル)アミノ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル, 1-tert-ブトキシカルボニルメチル-5-(N, N-ジトリフルオロメタンスルホニル)アミノ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル, 1-カルボキシメチル-5-(N, N-ジトリフルオロメタンスルホニル)アミノ-1H-インドール-2-カルボン酸(N, N-ジトリフルオロメタンスルホニル)アミノ-1H-インドール-2-カルボン酸, 1-シクロヘキシルメチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル, 1-ベンジル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸または1-シクロヘキシルメチル-5-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-1H-インドール-2-カルボン酸である。

【0056】

本明細書において用いられる場合, "アルデヒド"基とは, R^7 が水素であるカルボニル基を表す(以下を参照)。

【0057】

本明細書において用いられる場合, "アルケニル"基とは, 少なくとも2つの炭素原子および少なくとも1つの炭素-炭素二重結合からなる, 以下に定義されるアルキル基を表す。

【0058】

本明細書において用いられる場合, "アルケニレン"とは, リンカーとして少なくとも2つの炭素原子および少なくとも1つの炭素-炭素二重結合からなる, 以下に定義されるアルキル基を表す($-R-$, R は C_2-C_8 である)。

【0059】

本明細書において用いられる場合, "アルコキシ"基とは, $-O-$ アルキルまたは $-O-$ シクロアルキル基のいずれかを表す。

【0060】

本明細書において用いられる場合, "アルキル"基とは, 飽和脂肪族炭化水素を表し, 直鎖または分枝鎖の基を含む。特に示さない限り, アルキル基は, 1-20個の炭素原子を有する(数値範囲, 例えば"1-20"は, 本明細書において記載される場合には常に, 例えばこの場合にはアルキル基が1個の炭素原子, 2個の炭素原子, 3個の炭素原子, 以下同様にして, 20個までの炭素原子からなってもよいことを意味する)。より好ましくは, これは1-10個の炭素原子を有する中程度の大きさのアルキルである。最も好ましくは, これは1-4個の炭素原子を有する低級アルキルである。アルキル基は, 置換されていても置換されていなくてもよい。置換されている場合, 置換基は, 好ましくは, アルコキシ, アミノアルキル, アミノアリール, アリールオキシ, C-アミド, C-カルボキシ, C-チオアミド, カルボニル, シアノ, シクロアルキル, グアニジノ, グアニル, ハロ, ヘテロ脂環式, ヘテロ脂環オキシ, ヘテロアリール, ヘテロアリールオキシ, ヒドロキシ, N-アミド, N-カルバミル, N-チオカルバミル, ニトロ, O-カルバミル, O-カルボキシ, O-チオカルバミル, ホスホニル, シリル, スルフィニル, スルホンアミド, スルホニル, チオアルコキシ, チオアリールオキシ, チオカルボニル, チオヘテロ脂環オキシ, チオヘテロアリールオキシ, チオヒドロキシ, トリハロアルキル, トリハロメタン-スルホンアミド, トリハロメタンスルホニル, ウレイド, および $-NR^8R^9$ (式中, R^8 および R^9 は, 独立して, 水素, アルキル, シクロアルキル, アルケニル, アルキニル, アリール, カルボニル, C-カルボキシ, スルホニル, トリハロメタンスルホニル, トリハロメタンカルボニルからなる群より選択されるか, 一緒になって, 5員または6員のヘテロ脂環式環である)から選択される1またはそれ以上の基である。

【0061】

本明細書において用いられる場合, "アルキレンジオキシ"とは, リンカーとして少なくとも1つの炭

素原子および2つの酸素原子を含アルコキシ基を表す($-O-R-O-$, R は C_1-C_7 である)。

【0062】

本明細書において用いられる場合, "アルキレン"とは, リンカーとして少なくとも2つの炭素原子からなるアルキル基を表す($-R-$, R は C_2-C_8 である)。

【0063】

本明細書において用いられる場合, "アルキニル"基とは, 少なくとも2つの炭素原子および少なくとも1つの炭素-炭素三重結合からなるアルキル基を表す。

【0064】

本明細書において用いられる場合, "アルキニレン"とは, リンカーとして少なくとも2つの炭素原子および少なくとも1つの炭素-炭素三重結合からなるアルキル基を表す($-R-$, R は C_2-C_8 である)。

【0065】

本明細書において用いられる場合, "アミノ"基とは $-NH_2$ 基を表す。

【0066】

本明細書において用いられる場合, "アリール"基とは, 完全に共役したパイ電子系を有する, 全炭素単環または縮合環多環式(すなわち隣接する炭素原子の対を共有する)基を表す。アリール基の例は, 限定されないが, フェニル, ナフタレニルおよびアントラニルである。アリール基は, 置換されていてもされていなくてもよい。置換されている場合, 置換基は, 好ましくはアルコキシ, アルキル, アルキルモルホリノ, アミノアリール, アリールオキシ, C-アミド, C-カルボキシ, C-チオアミド, カルボニル, シアノ, シクロアルキル, グアニジノ, グアニル, ハロ, ヘテロ脂環式, ヘテロ脂環オキシ, ヘテロアリール, ヘテロアリールオキシ, ヒドロキシ, モルホリノ, N-アミド, N-カルバミル, N-チオカルバミル, ニトロ, O-カルバミル, O-カルボキシ, O-チオカルバミル, ホスホニル, シリル, スルフィニル, スルホンアミド, スルホニル, チオアルコキシ, チオアリールオキシ, チオカルボニル, チオヘテロ脂環オキシ, チオヘテロアリールオキシ, チオヒドロキシ, トリハロメタン-スルホニル, トリハロメタン-スルホンアミド, ウレイド, および $-NR^8R^9$ (R^8 および R^9 は本明細書で定義されるとおりである)から選択される1またはそれ以上の基である。

【0067】

本明細書において用いられる場合, "アリールオキシ"基とは, $-O-$ アリールおよび $-O-$ ヘテロアリール基の両方を表す。

【0068】

本明細書において用いられる場合, "C-アミド"基とは, $-C(=O)NR^8R^9$ (R^8 および R^9 は本明細書で定義されるとおりである)を表す。

【0069】

本明細書において用いられる場合, "カルボニル"基とは, $-C(=O)-R^7$ 基(R^7 は, 水素, アルキル, アルケニル, アルキニル, シクロアルキル, アリール, ヘテロアリール(環炭素により結合)およびヘテロ脂環式(環炭素により結合), (それぞれ本明細書で定義されるとおりである)からなる群より選択される)を表す。

【0070】

本明細書において用いられる場合, "C-チオアミド"基とは, $-C(=S)NR^8R^9$ (R^8 および R^9 は本明細書で定義されるとおりである)を表す。

【0071】

本明細書において用いられる場合, "C-カルボキシ"基とは, $-C(=O)O-R^7$ 基(R^7 は本明細書で定義されるとおりである)を表す。

【0072】

本明細書において用いられる場合, "カルボン酸"基とは, R^7 が水素であるC-カルボキシ基を表す。

【0073】

本明細書において用いられる場合, "シアノ"基とは, $-C\equiv N$ 基を表す。

【0074】

本明細書において用いられる場合, "シクロアルキル"基とは, 1またはそれ以上の環が完全に共役したパイ電子系を有しない全炭素単環または縮合環(すなわち, 炭素原子の隣接する対を共有

する環)基を表す。シクロアルキル基の例は、限定されないがシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタン、シクロヘプタリエンおよびアダマンタンである。シクロアルキル基は、置換されていてもされていなくてもよい。置換されている場合置換基は、好ましくは、アルコキシ、アミノアリール、アリールオキシ、C-アミド、C-カルボキシ、C-チオアミド、カルボニル、シアノ、シクロアルキル、グアニジノ、グアニル、ハロ、ヘテロ脂環式、ヘテロ脂環オキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヒドロキシ、N-アミド、N-カルバミル、N-チオカルバミル、ニトロ、O-カルバミル、O-カルボキシ、O-チオカルバミル、ホスホニル、シリル、スルフィニル、スルホンアミド、スルホニル、チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオカルボニル、チオヘテロ脂環オキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヒドロキシ、トリハロアルキル、トリハロメタン-スルホンアミド、トリハロメタン-スルホニル、ウレイド、および NR^8R^9 (R^8 および R^9 は上で定義したとおりである)から独立して選択される1またはそれ以上の基である【0075】

本明細書において用いられる場合、"エステル"とは、 R^7 が水素以外の挙げられる任意の基であるC-カルボキシ基(本明細書で定義されるとおりである)を表す。

【0076】

本明細書において用いられる場合、"グアニジノ"基とは、 $-\text{R}^8\text{NC}(=\text{N})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ (R^8 および R^9 は本明細書で定義されるとおりであり、 R^{10} は R^8 および R^9 と同じく定義される)を表す。

【0077】

本明細書において用いられる場合、"グアニル"基とは、 $\text{R}^8\text{R}^9\text{NC}(=\text{N})-$ 基(R^8 および R^9 は本明細書で定義されるとおりである)を表す。

【0078】

本明細書において用いられる場合、"ハロ"基は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を表す。

【0079】

本明細書において用いられる場合、"ヘテロ脂環式"基とは、環中に窒素、酸素およびイオウからなる群より選択される1またはそれ以上の原子を有する5または6員の単環または縮合環基を表す。環はまた、1またはそれ以上の二重結合を含んでいてもよい。しかし、環は完全に共役したパイ電子系を有しない。ヘテロ脂環式環は置換されていてもされていなくてもよい。置換されている場合、置換基は、好ましくは、アルコキシ、アルキル、アミノアリール、アリールオキシ、C-アミド、C-カルボキシ、C-チオアミド、カルボニル、シアノ、シクロアルキル、グアニジノ、グアニル、ハロ、ヘテロ脂環式、ヘテロ脂環オキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヒドロキシ、N-アミド、N-カルバミル、N-チオカルバミル、ニトロ、O-カルバミル、O-カルボキシ、O-チオカルバミル、ホスホニル、シリル、スルフィニル、スルホンアミド、スルホニル、チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオカルボニル、チオヘテロ脂環オキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヒドロキシ、トリハロメタン-スルホンアミド、トリハロメタン-スルホニル、ウレイド、および $-\text{NR}^8\text{R}^9$ (R^8 および R^9 は上で定義したとおりである)から選択される1またはそれ以上の基である。

【0080】

本明細書において用いられる場合、"ヘテロ脂環オキシ"基とは、ヘテロ脂環式を有する、ヘテロ脂環式-O-基を表す。

【0081】

本明細書において用いられる場合、"ヘテロアリール"基とは環中に窒素、酸素およびイオウからなる群より選択される1またはそれ以上の原子を有する、5または6員の単環または縮合環(隣接する原子対を共有する環)であって、さらに完全に共役したパイ電子系を有する基を表す。ヘテロアリール基の例は、限定されないが、カルバゾール、フラン、イミダゾール、イソキノリン、オキサゾール、プリン、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピロール、キノリン、チアゾール、チオフエンである。ヘテロアリール基は置換されていてもされていなくてもよい。置換されている場合、置換基は、好ましくは、アルコキシ、アルキル、アミノアリール、アリールオキシ、C-アミド、C-カルボキシ、C-チオアミド、カルボニル、シアノ、シクロアルキル、グアニジノ、グアニル、ハロ、ヘテロ脂環式、ヘテロ脂環オキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヒドロキシ、N-アミド、N-カルバミル、N-チオカルバミル、ニトロ、O-カルバミル、O-カルボキシ、O-チオカルバミル、ホスホニル、シリル、スルフィニル、スルホンアミド、スルホニル、チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオカルボニル、チオヘテロ脂環オキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヒドロキシ、トリハロメタン-スルホンアミド、トリハロメタン-スルホニル、ウレイド、および $-\text{NR}^8\text{R}^9$ (R^8 および R^9 は本明細書で

定義されるとおりである)から選択される1またはそれ以上の基である。

【0082】

本明細書において用いられる場合, "ヘテロアリーールオキシ"基とは, ヘテロアリーールを有する, ヘテロアリーール-O-基を表す。

【0083】

本明細書において用いられる場合, "ヒドラジノ"基とは, $-NR^8NR^9R^{10}$ 基(R^8 , R^9 および R^{10} は本明細書で定義されるとおりである)を表す。

【0084】

本明細書において用いられる場合, "ヒドロキシ"基とは, $-OH$ 基を表す。

【0085】

本明細書において用いられる場合, "ケト"基とは, $-CC(=O)C-$ 基(式中, $C=O$ のいずれかの側または両方の炭素は, アルキル, シクロアルキル, アリーール基またはヘテロアリーールまたはヘテロ脂環式基の炭素の一部であってもよい)を表す。

【0086】

本明細書において用いられる場合, "N-アミド"基とは, $R^8C(=O)NR^9-$ 基(R^8 および R^9 は本明細書で定義されるとおりである)を表す。

【0087】

本明細書において用いられる場合, "N-カルバミル"基とは, $R^8OC(=O)NR^9-$ 基(R^8 および R^9 は本明細書で定義されるとおりである)を表す。

【0088】

本明細書において用いられる場合, "N-スルホンアミド"基とは, $R^8S(=O)_2NR^9-$ 基(R^8 および R^9 は本明細書で定義されるとおりである)を表す。

【0089】

本明細書において用いられる場合, "N-チオカルバミル"基とは, $R^8OC(=S)NR^9-$ 基(R^8 および R^9 は本明細書で定義されるとおりである)を表す。

【0090】

本明細書において用いられる場合, "O-カルバミル"基とは, $-OC(=O)NR^8R^9$ 基(R^8 および R^9 は本明細書で定義されるとおりである)を表す。

【0091】

本明細書において用いられる場合, "O-カルボキシ"基とは, $R^8C(=O)O-$ 基(R^8 は本明細書で定義されるとおりである)を表す。

【0092】

本明細書において用いられる場合, "O-チオカルバミル"基とは, $-OC(=S)NR^8R^9$ 基(R^8 および R^9 は本明細書で定義されるとおりである)を表す。

【0093】

本明細書において用いられる場合, "フェニレン"とは, リンカーとしての本明細書で定義されるアリーール基を表す(Ar-)。

【0094】

本明細書において用いられる場合, "ホスホニル"基とは, $P(=O)(OR^8)(OR^9)$ 基(R^8 および R^9 は本明細書で定義されるとおりである)を表す。

【0095】

本明細書において用いられる場合, "最短経路"との用語は, 直接の直線状連結基中の原子を表し, これは環を通しててもよくまたは単一の原子直鎖を通しててもよい。これは, 2つの芳香族環を接続するのに必要な最少数の原子を表す。最短経路中の原子は, 付随する官能基または分枝点を有していてもよいが, そのような付随基または分枝は, 最短経路において計算される原子の数の一部ではない。2-8原子の最短経路連結基を有する化合物には, 例えば, 限定されないが, 実施例の節で例示される化合物が含まれる。

【0096】

本明細書において用いられる場合, "S-スルホンアミド"基とは, $-S(=O)_2NR^8R^9$ 基(R^8 および R^9 は本明細書で定義されるとおりである)を表す。

【0097】

本明細書において用いられる場合, "シリル"基とは, $-\text{Si}(\text{R}^7)_3$ (R^7 は本明細書で定義されたとおりである)を表す。

【0098】

本明細書において用いられる場合, "スルフィニル"基とは, $-\text{S}(=\text{O})-\text{R}^7$ 基, (R^7 は本明細書で定義されたとおりである)を表し, さらに単結合すなわち $-\text{S}(\text{O})-$ であってもよい。

【0099】

本明細書において用いられる場合, "スルホニル"基とは, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^7$ 基 (R^7 は本明細書で定義されたとおりである)を表し, さらに単結合すなわち $-\text{S}(\text{O})_2-$ であってもよい。

【0100】

本明細書において用いられる場合, "チオアルコキシ"基とは, $\text{S}-$ アルキルおよび $-\text{S}-$ シクロアルキル基(本明細書で定義されたとおりである)を表す。

【0101】

本明細書において用いられる場合, "チオアリールオキシ"基とは, $-\text{S}-$ アリールおよび $-\text{S}-$ ヘテロアリール基(本明細書で定義されたとおりである)の両方を表す。

【0102】

本明細書において用いられる場合, "チオカルボニル"基とは, $-\text{C}(=\text{S})-\text{R}^7$ 基 (R^7 は本明細書で定義されたとおりである)を表す。

【0103】

本明細書において用いられる場合, "チオヘテロ脂環オキシ"基とは, ヘテロ脂環式 $-\text{S}-$ 基(ヘテロ脂環式は本明細書で定義されたとおりである)を表す。

【0104】

本明細書において用いられる場合, "チオヘテロアリールオキシ"基とは, ヘテロアリール $-\text{S}-$ 基(ヘテロアリールは本明細書で定義されたとおりである)を表す。

【0105】

本明細書において用いられる場合, "チオヒドロキシ"基とは, $-\text{SH}$ 基を表す。

【0106】

本明細書において用いられる場合, "トリハロメタンカルボニル"基とは, $\text{X}^3\text{CC}(=\text{O})-$ 基 (X は上で定義したとおりである)を表す。

【0107】

本明細書において用いられる場合, "トリハロメタンスルホンアミド"基とは, $\text{X}^3\text{CS}(=\text{O})_2\text{NR}^8$ 基 (X および R^8 は本明細書で定義されたとおりである)を表す。

【0108】

本明細書において用いられる場合, "トリハロメタンスルホニル"基とは, $\text{X}^3\text{CS}(=\text{O})_2-$ 基 (X は本明細書で定義されたとおりである)を表す。

【0109】

本明細書において用いられる場合, "トリハロメチル"基とは, $-\text{CX}^3$ 基 (X は本明細書で定義されるハロ基である)を表す。

【0110】

本明細書において用いられる場合, "ウレイド"基とは, $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 基 (R^8 , R^9 および R^{10} は本明細書で定義されたとおりである)を表す。

【0111】

シグナリング経路において蛋白質チロシン酵素活性を調節または制御する本発明の任意の化合物を, 本発明の治療方法において用いることができる。好ましい態様においては, 化合物の活性は, 細胞において化合物が他の酵素的活性, 例えば他のチロシン酵素活性の機能に干渉しないように, 特定の蛋白質チロシン酵素経路に対して十分に特異的である。

【0112】

本発明の化合物は, 有機化学における公表された方法を用いて容易に合成することができる。そのような参考文献としては, 例えば, Larock "Comprehensive Organic Transformations" VCH Publishers, Inc. : New York, 1989またはMarch "Advanced Organic Chemistry", 3

rdEd., Wiley-Interscience: New York, 1985が挙げられる。種々のトリフルオロメチルスルホニルおよびトリフルオロメチルスルファミジル化合物の合成は、以下の実施例の節に例示される。

【0113】

モノフルオロイオウ化合物は、文献に記載の方法を用いて製造することができる(例えば, Purinton et. al., 1987, Tetrahedron Letters, 28:3901)。トリフルオロイオウ化合物は、例えば、米国特許5, 480, 568(この全内容を本明細書の一部としてここに引用する)に開示される方法を用いて合成することができる。特に、カラム9および10を参照。

【0114】

モノフルオロチオエーテルは、N-ブロモスクシンアミド(NBS)を用いて酸化して、モノフルオロスルホキシドとすることができる(More et. al., 1977, Synthesis, 791-792; または Lal., 1993, J. Org. Chem. 58:2791-2796)。モノフルオロチオエーテルは、m-クロロ過安息香酸(MCPBA)を用いて酸化して、モノフルオロスルホキシドとすることができる(McCarthy et. al., 1985, J. Amer. Chem. Soc. 107:735-737 または Wnuk et. al., 1990, J. Org. Chem. 55:4757-4760)。ジフルオロチオエーテルは、水中で塩素を用いて酸化して、ジフルオロスルホキシドとすることができる(Moore, 1979, J. Org. Chem. 44:1708-1711)。トリフルオロチオエーテルは、メタノール中でt-ブチルヒポクロライトを用いて酸化して、トリフルオロスルホキシドとすることができる(Haley et. al., 1976, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1525-532)。あるいは、酢酸中で水性過酸化水素を用いることができる。Orda et. al., 1965, J. Gen. Chem. USSR (Engl. Trans.) 35:1631-1637を参照。これらのすべての内容は本明細書の一部としてここに引用する。

【0115】

モノフルオロチオエーテルは、m-クロロ過安息香酸(MCPBA)を用いて酸化して、モノフルオロスルホニルとすることができる(Lal., 1993, J. Org. Chem. 58:2791-2796, McCarthy et. al., 1985, J. Amer. Chem. Soc. 107:735-737, Gregory et. al., 1990, J. Med. Chem. 33:2569-2578, Wnuk et. al., 1990, J. Org. Chem. 55:4757-4760, McCarthy et. al., 1990, Tetrahedron Lett. 31:5449-5452, Inbasekaran et. al., 1985, J. Chem. Soc. Chem. Comm. 10:678-679, Uno et. al., 1994, Bull. Chem. Soc. Jap. 67:1441-1448, Matthews et. al., 1994, Org. Prep. Proced. Int. 26:605-608 or Robins et. al., 1993, J. Org. Chem. 58:3800-3801)。酸化剤は過硫酸カリウム(K₂S₂O₈)でもよい(Rheude et. al., 1985, Chem. Ber. 118:2208-2219)。ジフルオロチオエーテルは、過酸化水素を用いて酸化して、ジフルオロスルホニルとすることができる(Moore, 1979, J. Org. Chem. 44:1708-1711, Hine et. al., 1960, J. Amer. Chem. Soc. 82:6178-6181 または Stahly, 1989, J. Fluorine Chem. 43:53-66)。トリフルオロチオエーテルは、酢酸中で水性過酸化水素を用いて酸化して、トリフルオロスルホニルとすることができる(Orda et. al., 1965, J. Gen. Chem. USSR (Engl. Trans.) 35:1631-1637, Nodiff et. al., 1960, J. Org. Chem. 25:60-65, Chen et. al., 1993, J. Chem. Soc. Chem. Comm. 11:918-919)。さらに、トリフルオロチオエーテルは、三酸化クロムを用いて酸化して、トリフルオロスルホニルとすることができる(DE 682971, 米国特許2, 108, 606, Beaumont et. al., 1991, J. Fluorine Chem. 52:295-300 または Bernasconi et. al., 1982, J. Amer. Chem. Soc. 104:7248-7257)。これらのすべての内容は本明細書の一部としてここに引用する。

【0116】

本発明の化合物および医薬組成物を用いて、その細胞での活性がリン酸化またはホスホ誘導体、例えばホスホチロシンの結合により制御されている、種々の重要な治療標的を阻害することができる。化合物および薬学的化合物は、ヒトを含む哺乳動物において疾病を治療、軽減または予防するために特に有用である。疾病には、限定されないが、糖尿病; サイトカインシグナル伝達不全である免疫疾患、特に貧血および免疫不全; 慢性関節リウマチ; 神経変性性疾患; 癌、特に、成長因子により媒介される制御されないシグナル伝達の結果として悪性細胞が増殖および/または転移する固形癌、例えば神経膠腫、黒色腫、カポジ肉腫、血管腫および卵巣、乳、肺、脾臓、肝臓、前立腺、結腸および類表皮癌; PTPaseに関連する感染性疾患; または骨粗鬆症が含まれる。

【0117】

結晶構造および分子モデリングに基づくリン酸模倣体の設計 多くのホスファターゼについての公

表されている結晶学的研究は、非常に類似した活性部位構造を明らかにした(Barford et. al., 1994, Science 263:1397-1404; Jia, et. al. Science 268(1995)1754-1758; Stuckey et. al. Nature 370(1994)571-575; Schubert et al, Saper, Protein Science 4 (1995)1904-1913; Fauman et. al. J. Biol. Chem. 271(1996)18780-18788; Bilwes et. al. Nature 382(1996)555-559; Hoffmann et. al. J. Biol. Chem. 272(1997)27505-27508; Hof et. al. Cell 92(1998)441-450; Yuvanityama et. al. Science 272(1996)1328-1331; Fauman et. al. Cell 93(1998)617-625; Su et. al. Nature 370(1994)575-578; Zhang et. al. Biochemistry 33(1994)11097-11105; Zhang et. al. J. Mol. Biol. 238(1994)281-283; Zhang et. al. J. Biol. Chem. 273(1998)21714-21720; Puius et. al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA⁹⁴(1997)13420-13425; Burke et. al. Biochemistry 35(1996)15989-15996.)。これらのチロシンホスファターゼ中の特徴的なモチーフCXXXXXRは、三次元構造において非常に類似したリン酸結合部位を形成するが、場合によっては、触媒的ドメインには配列ホモロジーがほとんどまたは全くない。明らかに、ホスホリル基を類似した方法で認識する保存された特徴的モチーフが、PTPの共通の触媒的メカニズムを指図する。さらに、高親和性基質(DAde pYL-NH₂)と複合体化したPTP1Bの結晶構造は、触媒的部位の外で生ずる顕著なリガンド-蛋白質相互作用を明らかにした(Jia, et. al. Science 268(1995)1754-1758.)。ペプチドとPTPの表面(Y-ループ)との間のこれらの相互作用は、基質特異性ならびに抗力に重要であろう。小分子BPPMと複合体化されたPTP1Bの別の結晶学的研究は、PTP1B中の第二のアリールリン酸結合部位を同定した(Puius et. al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA⁹⁴(1997)13420-13425.)。これは活性部位に隣接した低親和性の非触媒的結合部位である。これらの結果は、これらの追加の表面相互作用を含めることにより強力かつ選択的なPTP阻害剤を開発しうることを示唆する。

【0118】

1つの方法においては、設計戦略は、より高い親和性および特異性のために、リン酸模倣体のみならず活性部位以外の追加の相互作用のための成分を含むPTP阻害剤の開発に焦点を当てることができる。デノボ設計を含むコンピュータ化学、ファーマコフォアの開発、およびデータベース検索の手法を用いて、いくつかの候補PTP阻害剤をスクリーニング用を選択した。これらのうち、トリフルオロメチルスルホニル化合物が最初のリードとして決定された。次に、その類似体を合成し、これらの類似体の多くが良好な効力ならびに選択性を示した。これらの化合物中の最も重要な成分は、ホスホチロシンにおけるリン酸基の効果を模倣するトリフルオロメチルスルホニル成分およびその誘導体であるトリフルオロメチルスルホンアミドである。これらの成分をリン酸模倣体として用いた。分子モデリング研究は、これらのリン酸模倣体が親のリン酸のPTPとの重要な水素結合相互作用を効率的に模写しうることを示した。既知のPTP阻害剤に関連する膜透過性の問題のほとんどは荷電したリン酸模倣体からのものであるため、我々のリン酸模倣体が電荷を有していない性質を有することは、特に興味深い。

【0119】

以下の表に示される我々の3種類の化合物の直接比較は、R基をCF₃SO₂NH-からCH₃SO₂NH-に変更すると、活性が劇的に低下すること、さらに、CF₃SO₂NHからNH₂に変更すると活性が完全に失われることを示した。これらの結果は、トリフルオロメチルスルホニル基がリン酸模倣体であるという我々の仮説を強く支持する。

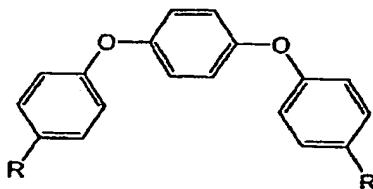
【0120】

【表1】

IC ₅₀ (μM)							
化合物・R=	1B	SHP2	イブシロン	MEG2	シグマ	ベータ	ミュー
CF ₃ SO ₂ NH-	10.6	3.4	16.9	39.4	44	12.1	4
CH ₃ SO ₂ NH-	51.9	33.6	51.4	>100	22	62.6	>100
NH ₂	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100

【0121】

【化19】



【0122】

リン酸模倣成分に加えて、例示される我々の類似体は、表面Y-ループまたは第二のpY結合部位のいずれかと相互作用することが予測される構造成分を含む。これらの構造成分は、主として既知の結晶構造に基づいて設計された。本発明において用いた分子モデリング研究は、市販のソフトウェアパッケージSybyl (Tripos, Inc.) およびInsightII (Molecular Simulations) を用いて行った。これらのプログラムのそれぞれの内容は、本明細書の一部としてここに引用する。

【0123】

医薬組成物および使用 "医薬組成物"とは、本明細書に記載される1またはそれ以上の化合物、またはその生理学的に許容しうる塩、溶媒和物、またはプロドラッグと、他の化学成分、例えば生理学的に許容しうる担体および賦形剤との混合物を表す。医薬組成物の目的は、化合物の生物への投与を容易にすることである。

【0124】

本明細書において用いられる場合、"薬学的に許容しうる塩"とは、化合物の生物学的有効性および特性を保持する、酸または塩基との反応により得られる塩を表す。そのような塩の例には、限定されないが、エタンスルホン酸、臭化水素酸、塩酸、メタンスルホン酸、硝酸、p-トルエンスルホン酸、リン酸、サリチル酸、硫酸等が含まれる。他の塩は薬学の技術分野において知られている。

【0125】

本明細書において用いられる場合、"生理学的に許容しうる担体"とは、生物に顕著な刺激を引き起こさず、投与する化合物の生物学的活性および特性を排除しない担体または希釈剤を表す。

【0126】

"プロドラッグ"とは、インビボで親薬剤に転換される薬剤を表す。プロドラッグは、場合により、親薬剤より投与が容易であるかもしれないため、しばしば有用である。例えば、プロドラッグは経口投与により生物学的に利用可能であるが、親薬剤はそうではないかもしれない。プロドラッグはまた、親薬剤よりも医薬組成物中で改良された溶解性を有するかもしれない。プロドラッグの例は、限定されないが、エステル("プロドラッグ")として投与されて、水溶性であることが不利である細胞膜の通過を容易にし、次に、水溶性であることが有利である細胞内に入った後、代謝的に加水分解されてカルボン酸となるような、本発明の化合物であろう。さらに、本発明の化合物は、1またはそれ以上のアミノ酸を加えることにより修飾することができる。切断性エステル、例えばリン酸エステル、およびアミノ酸は当該技術分野において知られている。

【0127】

"賦形剤"とは、医薬組成物に加えて化合物の投与をさらに容易にする不活性物質を表す。賦形剤の例には、限定されないが、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、種々の糖および澱粉類、セルロース誘導体、ゼラチン、植物油およびポリエチレングリコールが含まれる。当該技術分野においてよく知られる賦形剤は、とりわけ、"Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, PAに見いだすことができる。

【0128】

上述の化合物およびその薬学的に許容しうる塩に加えて、本発明はさらに、適用しうる場合には、ホスファターゼ活性を制御および/または調節する能力を有する溶媒和物化ならびに非溶媒和物化された形の化合物(例えば、水和形)に関する。

【0129】

上述の化合物は、化学的に関連する化合物の製造に適用することが知られている任意の方法により製造することができる。適当な方法は、以下に代表的な例により例示される。必要な出発物質は、市販されているか、または有機化学の標準的な方法により製造することができる。

【0130】

本発明の処方通常は、担体と混合された、または担体により希釈された、またはカプセル、小袋、カシエ剤、紙またはその他の容器の形の摂取可能な担体により、または使い捨て容器、例えばアンプルの形中に封入またはカプセル化された、少なくとも1つの式I、IIまたはIIIの化合物を含む。担体または希釈剤は、固体、半固体または液体物質であることができ、これらは活性な治療物質のベヒクル、賦形剤または媒体として働く。

【0131】

本発明の医薬組成物において用いることができる希釈剤または担体のいくつかの例には、ラクトース、デキストロース、ショ糖、ソルビトール、マンニトール、プロピレングリコール、流動パラフィン、白色軟パラフィン、カオリン、微晶質セルロース、ケイ酸カルシウム、シリカポリビニルピロリドン、セトステアリアルアルコール、澱粉、アカシアゴム、リン酸カルシウム、カカオバター、テオブロマ油、アラキス油、アルギン酸、トララガント、ゼラチン、シロップB. P., メチルセルロース、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウリレート、乳酸エチルおよびプロピルヒドロキシベンゾエート、ソルビタントリオレート、ソルビタンセスキオレートおよびオレイルアルコールが含まれる。

【0132】

投与経路 本明細書において用いられる場合、"投与する"または"投与"とは、本発明の化合物、塩、溶媒和物またはプロドラッグ、または本発明の化合物、塩、溶媒和物またはプロドラッグを含む医薬組成物を、異常な酵素に関連する細胞シグナル伝達等の、リン酸結合蛋白質に関連する疾患を予防または治療する目的で、生物に輸送することを表す。

【0133】

本明細書において用いられる場合、"異常な酵素に関連する細胞シグナル伝達に関連する疾患"とは、酵素の一部における不適切な、すなわち、不足した、またはより一般的には過剰な触媒的活性により特徴づけられる状態を表す。不適切な触媒的活性は、以下のいずれかにより引き起こされる可能性がある：(1)通常はそのような酵素を発現しない細胞における酵素発現；(2)望ましくない細胞増殖、分化および／または成長につながる酵素発現の増加；または、(3)細胞増殖、分化および／または成長の望ましくない減少につながる酵素発現の減少。酵素の過剰な活性には、特定の酵素をコードする遺伝子の増幅、または細胞増殖、分化および／または成長の疾患と相関するレベルの酵素活性の生成が含まれる(すなわち、酵素のレベルが増加するにつれて、細胞障害の1またはそれ以上の症状の重篤度が増加する)。不足した活性とは、もちろんその反対であり、酵素のレベルが減少するにつれて、細胞傷害の1またはそれ以上の症状が増加する。

【0134】

本明細書において用いられる場合、リン酸結合蛋白質の活性を"阻害する"、"阻害的"および"阻害"との用語は、活性をインビトロアッセイまたはインビボ系のいずれかで減少させる方法を表す。

【0135】

本明細書において用いられる場合、リン酸結合蛋白質の活性を"調節する"、"調節的"および"調節"との用語は、活性をインビトロアッセイまたはインビボ系のいずれかで変更する方法を表す。活性は、特定の系に依存して、減少しても増加してもよい。

【0136】

本明細書において用いられる場合、を"予防する"、"予防的"および"予防"との用語は、リン酸結合蛋白質の活性、例えば細胞シグナル伝達に関連するかもしれないキナーゼまたはホスファターゼ活性に関連する疾患を獲得する最初の場所において生物を保護する方法を表す。

【0137】

本明細書において用いられる場合、リン酸結合蛋白質の活性を"制御する"、"制御的"および"制御"との用語は、リン酸結合活性をインビトロアッセイまたはインビボ系のいずれかで調節する方法を表す。この用語は、アップレギュレーションおよびダウンレギュレーションを含む。

【0138】

本明細書において用いられる場合、"治療する"、"治療的"および"治療"との用語は、異常な酵素に関連する細胞シグナル伝達疾患等のリン酸結合蛋白質に関連する疾病および／またはそれに付随する症状を軽減または排除して、治療的有益性を与える方法を表す。特に癌に関しては、これらの用語は単に、癌に罹患した個体の予測生存率が増加するかまたは疾病の1またはそれ以上の症状が軽減されることを意味する。

【0139】

"生物"との用語は、少なくとも1個の細胞を含む、任意の生きている物体を表す。生きている生物は、例えば単細胞真核生物程度の単純なものであってもよく、例えばヒトを含む哺乳動物程度の複雑なものであってもよい。

【0140】

適当な投与経路には、限定されないが、経口、直腸内、鼻腔内、経粘膜、または腸内投与；非経口的投与、例えば、限定されないが、筋肉内、皮下、骨髓内、鞘内、直接心室内、静脈内、腹腔内、または眼内注射；経皮、局所および腔内適用等が含まれる。投与量の形態には、限定されないが、錠剤、トローチ、分散物、懸濁液、再構成に適した凍結乾燥粉体または固体、座薬、溶液、カプセル、クリーム、パッチ、外用水薬、ミニポンプ等が含まれる。

【0141】

あるいは、化合物は、全身的方法ではなく局所に、例えば化合物を固形癌内に直接、しばしばデポ剤または持続放出製剤中で注射（例えばボーラス注射）することにより投与してもよい。

【0142】

さらに、薬物はターゲティングされたドラッグデリバリーシステムにおいて、例えば腫瘍特異的抗体により被覆されたリポソーム中で投与してもよい。リポソームは腫瘍にターゲティングされ、選択的に取り込まれるであろう。

【0143】

組成物／処方 本発明の医薬組成物は、当該技術分野においてよく知られる方法、例えば、限定されないが、慣用の混合、溶解、顆粒化、糖衣作成、研和、乳化、カプセル封入、捕捉、または凍結乾燥により製造することができる。

【0144】

すなわち、本発明にしたがって使用するための医薬組成物は、活性化合物を薬剤として使用することができる製品に加工することを容易にする賦形剤および補助剤を含む、1またはそれ以上の生理学的に許容しうる担体を用いて、慣用の方法で製剤することができる。適切な処方は、選択される投与経路に依存する。

【0145】

注射用には、本発明の薬剤を水性溶液、好ましくはハanks溶液、リンゲル溶液、または生理的食塩緩衝液等の生理学的に適合性の緩衝液中で処方することができる。経粘膜投与用には、浸透すべき障壁に適した浸透剤が処方用に用いられる。そのような浸透剤は当該技術分野において一般に知られている。

【0146】

経口投与のためには、化合物を当該技術分野においてよく知られる薬学的に許容しうる担体と混合することにより化合物を容易に処方することができる。そのような担体は、本発明の化合物を、治療すべき患者による経口摂取のための錠剤、丸薬、糖衣剤、カプセル、液体、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁液等として処方することを可能とする。経口で使用するための医薬製剤は、本発明の化合物を固体賦形剤に加え、得られた混合物を任意にすりつぶし、所望の場合には適当な助剤を加えた後に、顆粒の混合物を加工して、錠剤または糖衣錠コアを得ることができる。適当な賦形剤には、特に、ラクトース、ショ糖、マンニトール、またはソルビトール等の糖類；トウモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプン、およびジャガイモデンプン等のセルロース製品、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、および／またはポリビニルピロリドン(PVP)等の増量剤などの賦形剤が含まれる。所望の場合には、架橋されたポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸またはその塩、例えばアルギン酸ナトリウム等の崩壊剤を加えてもよい。

【0147】

糖衣剤のコアは、適当なコーティングとともに供給される。この目的のためには、濃縮された糖溶液を用いることができる。これは、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコール、および／または二酸化チタン、ラッカー溶液、および適当な有機溶媒または溶媒混合物を任意に含むことができる。識別のため、あるいは活性化合物の用量の異なる組合せを特徴づけるため、染料または色素を錠剤または糖衣剤コーティングに添加してもよい。

【0148】

経口で使用するすることができる医薬製剤は、ゼラチンから作成されるプッシュフィットカプセル、ならびにゼラチンおよびグリセロール、ソルビトール等の可塑剤から作成される密封軟カプセルを含む。プッシュフィットカプセルは、活性成分を、ラクトース等の増量剤、デンプン等の結合剤、および／またはタルクおよびステアリン酸マグネシウム等の潤滑剤、さらに任意に安定剤との混合物中に含むことができる。軟カプセルにおいては、活性化合物は脂肪油、流動パラフィン、または液体ポリエチレングリコール等の適当な液体中に溶解または懸濁することができる。さらに安定剤を添加してもよい。経口投与用のすべての処方は、そのような投与に適当な用量で調製すべきであ

る。

【0149】

口内投与のためには、組成物は、慣用的な方法で錠剤またはトローチ剤の形にすることができる。吸入による投与用には、本発明に従って用いられる化合物は、噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の適当な気体を用いて、加圧されたパックまたはネブライザーからエアゾルスプレイの形状で便利に輸送される。加圧されたエアゾルの場合、用量単位は計量された量を送達するべく備えられたバルブにより調節することができる。例えば吸入器または注入器において使用するためのゼラチン製のカプセルおよびカートリッジは、化合物の粉末混合物と、ラクトースまたはデンプン等の適当な粉末基剤とを含むよう処方することができる。

【0150】

本発明の化合物は、例えばボーラス注射または連続注入による非経口投与用に処方することができる。注射用の処方、単位用量にて、例えばアンプルにて、あるいは添加された保存料と共に多用量容器中で提供することができる。組成物は油性または水性のベヒクル中で、懸濁液、溶液、または乳濁液等の形状をとることができ、懸濁剤、安定剤および／または分散剤等の製剤物質を含んでいてもよい。

【0151】

非経口投与用の薬剤処方、水溶性の形態の活性化合物の水性溶液を含む。さらに、活性化合物の懸濁液は、適当な油性の注入用懸濁液として調製することができる。適切な親油性溶媒またはベヒクルには、ゴマ油等の脂肪油、オレイン酸エチルまたはトリグリセリド等の合成脂肪酸エステル、またはリポソーム等を含む。水性の注射用懸濁液は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、またはデキストラン等の、懸濁液の粘度を増加させる物質を含んでいてもよい。任意に、懸濁液はまた、高度に濃縮された溶液の調製を可能にする、当該化合物の溶解性を増加させる適当な安定剤または薬剤を含んでいてもよい。

【0152】

あるいは、活性成分は粉体の形態であって、使用前に適当なベヒクル、例えば発熱物質を含まない滅菌水を用いて構成することができる。

【0153】

化合物はまた、例えばカカオバターまたは他のグリセリド等の慣用の坐剤基剤を用いて、坐剤または停留浣腸等の直腸用組成物に処方することができる。

【0154】

上述した処方に加えて、化合物はまたデポ製剤として処方することができる。そのような長時間作用性の処方、埋込み（例えば皮下または筋肉内への）によるか、または筋肉内注射により投与することができる。すなわち、化合物は、適当な高分子性または疎水性物質と共に（例えば許容される油剤中の乳濁液として）、イオン交換樹脂と共に、溶けにくい塩等の溶けにくい誘導体として、処方することができる。

【0155】

疎水性化合物のための薬学的担体は、ベンジルアルコール、非極性界面活性剤、水混和性有機ポリマーおよび水性相を含む共溶媒系であってもよい。共溶媒系はVPD共溶媒系であってもよい。VPDは、3% (w/v) ベンジルアルコール、8% (w/v) 非極性界面活性剤ポリソルベート80、および65% (w/v) ポリエチレングリコール300を純粋エタノール中に作成した溶液である。VPD共溶媒系 (VPD:D5W) は、VPDを5% デキストロースの水溶液中に1:1で希釈したものである。この共溶媒系は疎水性化合物をよく溶解し、それ自体、全身投与に際して低い毒性を示す。本来、共溶媒系の比率は、その溶解性および毒性特性を破壊することなく相当変化させることができる。さらに、共溶媒成分の同一性も変化させることができる。例えば、他の低毒性非極性界面活性剤をポリソルベート80の代わりに用いることができ、ポリエチレングリコールの分画サイズは様々でありうる。他の生体適合性ポリマー、例えばポリビニルピロリドン（ポリエチレングリコールの代わりに用いることができ、他の糖または多糖類をデキストロースの代わりに用いることができる）。

【0156】

あるいは、疎水的医薬化合物のための他の輸送系を用いてもよい。リポソームおよび乳剤は、疎水的薬剤のための輸送用ベヒクルまたは担体の例としてよく知られている。さらに、ある種の有機溶媒、例えばジメチルスルホキシドもまた用いることができるが、しばしば毒性がより高くなる。さらに、化合物は、持続放出系、例えば治療薬剤を含む固体疎水性ポリマーの準透過性マトリックス

を用いて輸送することができる。種々の持続放出材料が当業者には知られている。持続放出カプセルはその化学的性質に応じて、数週間から100日を越える期間、化合物を放出する。治療薬剤の化学的性質および生物学的安定性に応じて、さらに別の蛋白質安定化戦略を用いてもよい。

【0157】

医薬組成物はまた、適当な固体またはゲル相の担体または賦形剤を含んでいてもよい。そのような担体または賦形剤の例には、限定されないが、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、種々の糖、澱粉、セルロース誘導体、ゼラチン、およびポリエチレングリコール等の高分子が含まれる。

【0158】

上述した一般的投与形に加えて、本発明の化合物はまた、制御放出手段および／または輸送デバイス、例えばAlzet浸透圧ポンプ(Alza Corporationより入手可能)により投与することができる。適当な輸送デバイスは、米国特許3,845,770;3,916,899;3,536,809;3,598,123;3,944,064および4,008,719に記載されており、これらの開示の全体を本明細書の一部としてここに引用する。

【0159】

本発明のホスファターゼ調節化合物の多くは、薬学的に適合性のカウンターイオンとの塩として提供される。上で議論したように、薬学的に適合性の塩は、多くの酸、例えば、限定されないが、塩酸、硫酸、酢酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸等を用いて形成することができる。塩は、水性または他のプロトン性溶媒において、対応する遊離塩基の形よりもより溶解性である傾向にある。

【0160】

投与量 本発明において用いるのに適した医薬組成物には、活性成分がその意図する目的を達成するのに有効な量で含まれる組成物が含まれる。本明細書において用いられる場合、"治療上有効量"との用語は、治療される疾患の一つまたはそれより多い症状をある程度緩和するであろう、投与される化合物の量を表す。癌の治療に関しては、治療上有効量は、(1)腫瘍の大きさを減少させる、(2)腫瘍の転移を阻害する(すなわち速度をある程度減じる、好ましくは停止する)、(3)腫瘍の成長をある程度阻害する(すなわち速度をある程度減じる、好ましくは停止する)、および／または(4)癌に関連した1またはそれ以上の症状をある程度緩和する(または、好ましくは除去する)という効果を有する量を表す。本発明の化合物の治療上有効量の決定は、特に本明細書に提供される詳細な開示に鑑みて、十分に当業者の能力の範囲内である。

【0161】

治療上有効な用量は、最初は細胞培養アッセイから見積もることができる。例えば、動物モデルにおいて、培養細胞において決定された IC_{50} (すなわち酵素活性の最大阻害の半分を達成する試験化合物の濃度)を含む循環濃度範囲を達成するような用量を処方することができる。そのような情報は、ヒトまたは他の被験体における有用な用量のさらに正確な決定のために用いることができる。

【0162】

すなわち、治療上有効な容量とは、患者の症状の軽減または生存の長期化をもたらす化合物の量を表す。そのような化合物の毒性および治療上有効性は、培養細胞または実験動物における標準的な薬学的方法、例えば、 LD_{50} (集団の50%に致死的な用量)および ED_{50} (集団の50%において治療上有効な用量)を決定するための方法により決定することができる。毒性と治療的効果との間の用量の比、すなわち LD_{50}/ED_{50} は治療指数である。高い治療指数を示す化合物が好ましい。培養細胞アッセイおよび動物研究から得られるデータは、ヒトにおいて用いるための投与量の範囲を定式化するために用いることができる。投与量は、好ましくは、 ED_{50} を含み毒性がほとんどまたは全くない循環濃度の範囲内にある。投与量は、用いる投与形態および用いる投与経路により、この範囲内で様々でありうる。正確な処方、投与経路、および投与量は、個々の医師が、患者の状態を考慮して選択することができる(例えば、Fingl et al. 1975, "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Ch. 1, p. 1を参照、本明細書の一部としてここに引用する)。

【0163】

投与量および間隔は、個々に、活性成分が酵素調節効果を維持するのに十分な血漿レベル、すなわち最小有効濃度(MEC)を与えるよう調節することができる。MECは、各化合物について異なるが、インビトロのデータ、例えば、限定されないが、本明細書に記載されるアッセイを用いて、

チロシン酵素の50-90%の阻害を達成するのに必要な濃度から見積もることができる。MECを達成するのに必要な投与量は、個々の特性および投与経路に依存するであろう。HPLCアッセイまたはバイオアッセイを用いて血漿濃度を決定することができる。

【0164】

投与間隔もまた、MEC値を用いて決定することができる。化合物は、10-90%の時間、好ましくは30-90%の時間、最も好ましくは50-90%の時間、MECより高い血漿レベルを維持する投与計画を用いて投与すべきである。

【0165】

治療剤の全身投与用の通常の患者の投与量は、1-2000mg/日、一般には1-250mg/日、典型的には10-150mg/日の範囲である。患者の体重に関して表すと、通常の投与量は、0.02-25mg/kg/日、一般には0.02-3mg/kg/日、典型的には0.2-1.5mg/kg/日の範囲である。患者の体表面積に関して表すと、通常の投与量は、0.5-1200mg/m²/日、一般には0.5-150mg/m²/日、典型的には5-100mg/m²/日の範囲である。通常の平均血漿レベルは、50-5000μg/ml、一般には50-1000μg/ml、および典型的には100-500μg/mlの範囲内に維持すべきである。

【0166】

局所投与または選択的取り込みの場合には、薬剤の有効な局所濃度は血漿濃度とは関係ないであろう。

【0167】

投与される特定の組成物の量は、もちろん、治療中の患者、患者の体重、苦痛の激しさ、投与方法、および担当医師の判断に依存するであろう。

【0168】

望ましい血中レベルは、化合物の連続注入により維持することができる。血漿レベルは、HPLCによりモニターすることができる。担当医師は、毒性または骨髄、肝臓または腎臓の機能不全のために、投与をいつどのように終了し、中断し、または調節するかがわかるであろうことに注意すべきである。逆に、担当医師は臨床応答が不適切であり毒性が問題ではない場合には治療をより高いレベルに調節することがわかるであろう。

【0169】

化合物の疾病の急性または慢性管理における予防的または治療的用量の程度は、治療すべき状態の重篤度および投与経路に依存するであろう。この場合にも、臨床医師または担当医師は、毒性または骨髄、肝臓または腎臓の機能不全のために、投与をいつ中断し、および/または調節するかがわかるであろうことに注意すべきである。用量およびおそらくは投与頻度はまた、個々の患者の年齢、体重および応答にしたがって様々であろう。一般に、上で議論したように、本明細書に記載される主な疾患についての本発明の化合物の合計1日用量の範囲は、約0.02から約25mg/kg患者体重である。好ましくは、1日用量の範囲は、約0.02から約3mg/kgであり、最も好ましくは、1日用量の範囲は約0.2から約1.5mg/kg/日であるべきである。さらに新生児、小児および65歳以上の患者、および腎臓または肝臓の機能に障害を有する患者については、最初に低い用量を投与し、個人の臨床的応答および血中レベルに基づいて検定することが推奨される。場合によっては、上述の範囲外の投与量を使用することが必要であるかもしれない、そのような決定を必要とする状況は当業者には明らかであろう。

【0170】

包装 組成物は、所望の場合には、活性成分を含む1またはそれ以上の単位用量形を含んでいてもよいパックまたはディスペンサー装置、例えばFDAに認可されたキット中で提供することができる。パックは、例えば、ブリスターパックなどの金属またはプラスチック箔を含むことができる。パックまたはディスペンサー装置には、投与の指示が添付されていてもよい。パックまたはディスペンサー装置はまた、薬剤の製造、使用、または販売を規制する政府機関によって規定された形式の、容器に付随した注意書が添付されていてもよく、その注意書は当該組成物の形状について、あるいはヒトまたは獣医学的投与についての当該機関による承認を反映するものである。そのような注意書は、例えば米国食品医薬品局("FDA")により処方箋調剤薬として承認されたラベルによるものか、または承認された製品に差込まれたものでもよい。適合した薬学的担体中に処方された、本発明の化合物を含む組成物もまた製造され、適当な容器内に配置され、さらに指示された条件による処置のためにラベルを付すことができる。ラベル上に示される適切な状態としては、腫瘍の治療、新脈管形成の阻害、線維症、糖尿病等の治療が挙げられる。

【0171】

化合物の使用 1つの態様においては、リン酸結合蛋白質を阻害、調節または制御する本発明の任意の化合物を本発明の治療方法において用いることができる。これには、シグナリング経路中の酵素が含まれる。好ましい態様においては、化合物の活性は、特定の酵素経路について十分に特異的であり、化合物は細胞における他の酵素的活性に干渉しない。

【0172】

上で議論したように、本発明は、ある種の小分子をそれ自体リン酸模倣体として使用することを包含する。1つの態様においては、これらの化合物は、高度にイオン性、荷電性ではなく、それ自体ペプチドのようではない。これらは、2000ダルトン未満の分子量を有し、好ましくは、トリフルオロメチルスルホニルまたはトリフルオロメチルスルホンアミド成分または同等のフルオロスルホニルまたはフルオロスルホキンドを含む。すなわち、より詳細には、本発明は、細胞においてリン酸結合蛋白質の活性を阻害、制御または調節する方法を提供する。該方法は、細胞に有効量の2000ダルトン未満の分子量を有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩または溶媒和物を投与することを含む。化合物は、 $C(R^{11})FaSO_bZ-$ 、および $RSObC(R^{11})Fm-$ からなる群より選択される少なくとも1つの官能基を含む。式中、aは1、2または3であり、bは1または2であり、mは1または2であり、ZはCまたはNであり；ここで、 R^{11} は、存在してもしなくてもよく、存在する場合には、独立して、H、ハロ、 C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_4 アルケニルまたは C_1-C_4 ハロアルキルであり、これは置換されていてもされていなくてもよく、 R^{12} は、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルキルであり、これは置換されていてもされていなくてもよく、またはNであり、これは置換されていてもされていなくてもよい。

【0173】

この態様においては、化合物は、リン酸結合蛋白質の活性を制御、阻害または調節する。

【0174】

上述の方法の1つの態様においては、化合物は、式 $C(R^{11})FaSO_bZR^{13}$ または $R^{12}SO_bC(R^{11})FmR^{13}$ を有する。 ZR^{13} または R^{13} は、アミド、アミン、エステル、エーテル、単環ヘテロ環、多環式ヘテロ環、非環状炭化水素、単環脂肪族炭化水素、多環式脂肪族炭化水素、単環芳香族炭化水素、多環式芳香族炭化水素、大環状化合物、ヌクレオシド、ヌクレオチド、オリゴアミド、オリゴアミン、オリゴエステル、オリゴエーテル、オリゴヌクレオチド、オリゴサッカライド、オリゴ尿素、オリゴウレタン、ペプチド、ペプチドオリゴマー、サッカライド、ステロイド、尿素、ウレタンであることができ、これは置換されていてもされていなくてもよい。

【0175】

好ましい態様においては、 ZR^{13} または R^{13} は、単環ヘテロ環、多環式ヘテロ環、単環芳香族炭化水素、多環式芳香族炭化水素であり、これは置換されていてもされていなくてもよい。あるいは、Zは置換されていてもされていなくてもよいメチレンである。化合物の分子量は、1000ダルトン未満であることができ、好ましくは650ダルトン未満である。

【0176】

上述の方法においては、リン酸結合蛋白質は、ホスホヒスチジンホスホセリン、ホスホトレオニンまたはホスホチロシン結合蛋白質でありうる。これは、酵素でもよい。酵素は、メタロプロテアーゼまたは共有結合ホスホシステイン中間体を形成する酵素でありうる。酵素は、ホスファターゼまたはキナーゼ例えば、ヒスチジinkinase、セリンkinase、トレオニンkinaseまたはチロシンkinaseであることができる。これはまた蛋白質チロシンホスファターゼシグナル伝達に関与していてもよい。

【0177】

本発明の方法の1つの態様においては、リン酸結合蛋白質は、二重特異性ホスファターゼ、ヒスチジン/リシンホスファターゼ、低分子量ホスファターゼ、ホスホチロシン結合(PTB)ドメイン、プレクストリンホモロジドドメイン、Ser/Thrホスファターゼ、Srcホモロジ-2(SH2)ドメイン、蛋白質チロシンホスファターゼ、またはチロシン特異的ホスファターゼでありうる。ホスファターゼは、アルファホスファターゼ、ベータホスファターゼ、cdc25ホスファターゼ、cdiホスファターゼ、CD45ホスファターゼ、DEP1ホスファターゼ、イプシロンホスファターゼ、LARホスファターゼ、MAPキナーゼホスファターゼ、MEG2ホスファターゼ、ミューホスファターゼ、1Bホスファターゼ、PESTホスファターゼ、PP2β(カルシニューリン)ホスファターゼ、SHP1ホスファターゼ、SHP2ホスファターゼ、シグマホスファターゼ、T-細胞ホスファターゼ、VH1様ホスファターゼ、VHRホスファター

ゼ、エルジニアホスファターゼ、またはゼータホスファターゼでありうる。

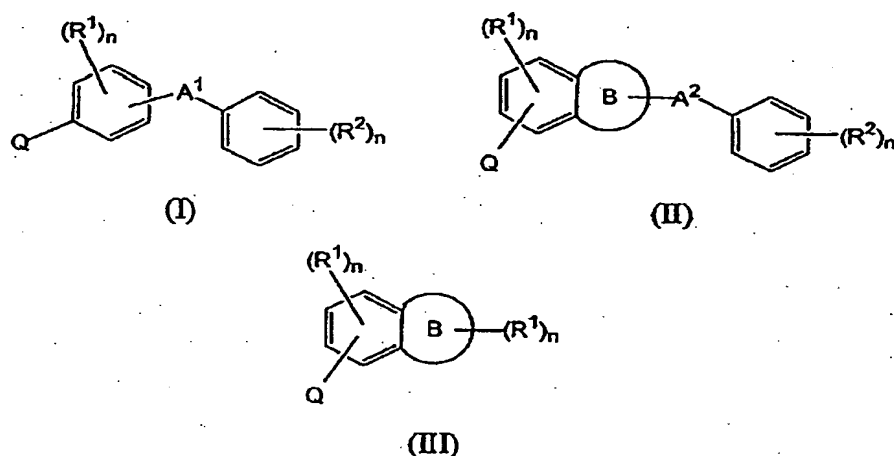
【0178】

好ましくは、リン酸結合蛋白質の活性は、インビトロ(生化学的または細胞のいずれでもよい)アッセイによりアッセイする。さらに、好ましくは細胞は哺乳動物細胞であり、より好ましくはヒト細胞である。

【0179】

治療方法 本発明は、哺乳動物において蛋白質チロシンホスファターゼシグナル伝達に関連する疾患を治療する方法を含む。該方法は、式：【0180】

【化20】



[式中、Qは、 CF_3SO_2 、 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{NR}^3$ 、 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{R}^4$ または $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)\text{R}^4$ であり、ここで、 R^3 は、H、アルコキシ、アシルまたは C_1 – C_3 アルキルであり、このそれぞれは置換されていてもされていなくてもよく、 R^1 は、置換されていてもされていなくてもよいメチレンであり；

各 R^1 は、独立して、 C_1 – C_3 アルキル、 C_1 – C_3 ハロアルキル(例えば、限定されないが、 CF_3 、 CCl_3)、CN、 $(\text{C}=\text{O})\text{OR}$ 、 $(\text{C}=\text{O})\text{R}^5$ 、H、ハロ、 $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}$ 、OR、OH、NHR、 $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{OR}$ 、 $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{R}^5$ 、 NO_2 、 NHSO_2R^5 、 SO_2R^5 、 $\text{R}^4\text{SO}_2\text{CF}_3$ またはテトラゾールであり、ここで、 R^5 は、 CF_3 、 C_1 – C_3 アルキル、NHRであり、Rは、H、 C_1 – C_3 アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、これは置換されていてもされていなくてもよく；

各 R^2 は、独立して、 C_1 – C_3 アルキル、 C_1 – C_3 ハロアルキル(例えば、限定されないが、 CF_3 、 CCl_3)、CN、 $(\text{C}=\text{O})\text{OR}$ 、 $(\text{C}=\text{O})\text{R}^5$ 、H、ハロ、 $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}$ 、OR、OH、NHR、 $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{OR}$ 、 $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{R}^5$ 、 NO_2 、 NHSO_2R^5 、 SO_2R^5 、テトラゾール、または $\text{X}^1-\text{R}^6-\text{X}^2$ であり、ここで、 X^1 は、存在してもしなくてもよく、存在する場合には、O、N、 $(\text{C}=\text{O})$ 、 $(\text{C}=\text{O})\text{NH}$ 、 $\text{NH}(\text{C}=\text{O})$ 、 SO_2NH 、 NHSO_2 であり； R^6 は、置換されていてもされていなくてもよい C_1 – 3 アルキレンであり； X^2 は、 CF_3 、 $(\text{C}=\text{O})\text{OR}$ 、 $(\text{C}=\text{O})\text{R}^5$ 、H、 $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{R}^5$ 、 $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{OR}$ 、 NHSO_2R^5 、 NRR^3 、 $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}$ 、OR、 SO_2R^5 、テトラゾールであり；

各nは、独立して、0–3であり；

環Bは、アリール、炭素環式、ヘテロアリール、複素環式またはフェニル環であり、これは置換されていてもされていなくてもよく；

A^1 は、最短経路が2–8原子の長さである連結基であり、ここで、連結基中の原子は、置換されていてもされていなくてもよい炭素、または1個の窒素、酸素またはイオウ、または窒素、酸素およびイオウの組み合わせで置き換えられている炭素であり；連結基は、アリール、炭素環式、ヘテロアリール、複素環式またはフェニル環であるかまたはこれを含んでもよく、これは、連結基中に

直接存在するかまたは連結基に付加されていてもよく;連結基は, アシルアルキル, アルケニレン, アルコキシ, アルコキシアルキル, アルコキシアミノ($-O-R-N-$), アルコキシアリールアルコキシ($-O-R-Ar-R-O-$), アルコキシアリールアルキル($-O-R-Ar-R-$), アルコキシアリールアミノ($-O-R-Ar-N-$), アルコキシアリールオキシアルキル($-O-R-Ar-O-R-$), アルキルアミノ, アルキルアミノアルキル, アルキルアミノアリールアミノアルキル($-R-N-Ar-N-R-$), アルキルアリール, アルキルアリールアルキル, アルキルアリールアミノ($-R-Ar-N-$), アルキルアリールオキシ($-R-Ar-O-$), アルキレン, アルキレンジアミン, アルキレンジオキシ, アルキルオキシ($-R-O-$), アルキルオキシアリール, アルキルオキシアリールアルキルオキシ($-R-O-Ar-R-O-$), アルキルオキシアリールオキシアルキル($-R-O-Ar-O-R-$), アルキルスルホニルアミノ, アルキルチオ, アルキルチオアルキル, アルキニレン, N-スルホンアミド($-N-SO_2-R-$), N-アミド($-N-(C=O)-R-$), アミノアルキル($-N-R-$), アミノアルキルアミノ, アミノアルキルアリールアルキル($-N-R-Ar-R-$), アミノアルキルアリールアルキルアミノ($-N-R-Ar-R-N-$), アミノアルキルアリールオキシ($-N-R-Ar-O-$), アミノアルキルオキシ($-N-R-O-$), アミノアリール($-N-Ar-$), アミノアリールアルキル($-N-Ar-R-$), アミノアリールカルボニル($-N-Ar-(C=O)-$), アミノアリールオキシ($-N-Ar-O-$), アミノアリールオキシアルキル($-N-Ar-O-R-$), アミノアリールスルホニル($-N-Ar-SO_2-$), アリール, アリールアミノ, アリールジオキシ($-O-Ar-O-$), アリールジアミン($-N-Ar-N-$), アリールオキシ, アリールオキシアルキル($-O-Ar-R-$), アリールオキシアミノ($-O-Ar-N-$), アリールオキシアミノアルキル($-O-Ar-N-R-$), アリールオキシカルボニル($-O-Ar-(C=O)-$), アリールオキシスルホニル($-O-Ar-SO_2-$), ベンズイミダゾール, ベンゾ[b]フラン, ベンゾ[b]チオフェン, C-アミド($-(C=O)-N-R-$), カルボニルアリールアミノ($-(C=O)-Ar-N-$), カルボニルアリールカルボニル($-(C=O)-Ar(C=O)-$), カルボニルアリールオキシ($-(C=O)-Ar-O-$), クロメン, シクロアルキレン, ジスルフィド, フラン, ハロアルキル, イミダゾール, イミダゾリジン, イミダゾリン, インドール, イソチアゾール, イソオキサゾール, モルホリン, オキサジアゾール, オキサゾール, オキシラン, パラチアジン, フェノチアジン, ピペラジン, ピペリジン, プリン, ピラン, ピラジン, ピラゾール, ピラゾリジン, プリミジン, プリジン, ピロール, ピロリジン, キノリン, スルホンアミド($-SO_2-N-R$), スルホニルアルキル, スルホニルアリールアミノ($-SO_2-Ar-N-$), スルホニルアリールオキシ($SO_2-Ar-O-$), スルホニルアリールスルホニル($-SO_2-Ar-SO_2-$), チアジアゾール, チアゾール, チオフェン, トリアジン, トリアゾール, 未置換アゼリジン, ウレイド($-N-(C=O)-N-R-$)であってもよく, これは, 置換されていてもされていなくてもよく;

A²は, 最短経路が0-6原子の長さである連結基であり, ここで, 連結基中の原子は, 置換されていてもされていなくてもよい炭素, または1個の窒素, 酸素またはイオウ, または窒素, 酸素およびイオウの組み合わせで置き換えられている炭素であり, ;連結基は, アリール, 炭素環式, ヘテロアリール, 複素環式またはフェニル環であるかまたはこれを含んでいてもよく, これは, 連結基中に直接存在するか, または連結基に付加されていてもよく;連結基は, 置換されていてもされていなくてもよい1個の原子C, O, SまたはNであってもよく;連結基は, アシルアルキル, アルケニレン, アルコキシ, アルコキシアルキル, アルコキシアミノ, アルコキシアリールアルコキシ, アルコキシアリールアルキル, アルコキシアリールアミノ, アルコキシアリールオキシアルキル, アルキルアミノ, アルキルアミノアルキル, アルキルアミノアリールアミノアルキル, アルキルアリール, アルキルアリールアルキル, アルキルアリールアミノ, アルキルアリールオキシ, アルキレン, アルキレンジアミン, アルキレンジオキシ, アルキルオキシ, アルキルオキシアリール, アルキルオキシアリールアルキルオキシ, アルキルオキシアリールオキシアルキル, アルキルスルホニルアミノ, アルキルチオ, アルキルチオアルキル, アルキニレン, N-スルホンアミド, N-アミド, アミノアルキル, アミノアルキルアミノ, アミノアルキルアリールアルキル, アミノアルキルアリールアルキルアミノ, アミノアルキルアリールオキシ, アミノアルキルオキシ, アミノアリール, アミノアリールアルキル, アミノアリールカルボニル, アミノアリールオキシ, アミノアリールオキシアルキル, アミノアリールスルホニル, アリール, アリールアミノ, オルトまたはパラアリールジオキシ, 置換メタ-アリールジオキシ, アリールジアミン, アリールオキシ, アリールオキシアルキル, アリールオキシアミノ, アリールオキシアミノアルキル, アリールオキシカルボニル, アリールオキシスルホニル, ベンズイミダゾ

ール、ベンゾ[b]フラン、ベンゾ[b]チオフェン、C-アミド、カルボニルアリールアミノ、カルボニルアリールカルボニル、カルボニルアリールオキシ、クロメン、シクロアルキレン、フラン、ハロアルキル、イミダゾール、イミダゾリジン、イミダゾリン、インドール、イソチアゾール、イソオキサゾール、モルホリン、オキサジアゾール、オキサゾール、オキシラン、パラチアジン、フェノチアジン、ピペラジン、ピペリジン、プリン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピラゾリジン、ピリミジン、ピリジン、ピロール、ピロリジン、キノリン、スルホンアミド、スルホニルアルキル、スルホニルアリールアミノ、スルホニルアリールオキシ、スルホニルアリールスルホニル、チアジアゾール、チアゾール、チオフェン、トリアジン、トリアゾール、未置換アゼリジン、ウレイドであってもよく、これは置換されていてもされていなくてもよいを有する治療上有効量の化合物またはその薬学的に許容しうる塩または溶媒和物を哺乳動物に投与することを含む。

【0181】

1つの態様においては、化合物は:ビス(4-トリフルオロメチルスルホニルベンジル)エーテル、4-トリフルオロメチルスルホニルベンジル-4-トリフルオロメチルスルホニルフェニルエーテル、N,N-ビス(4-トリフルオロメチルスルホニルベンジル)ベンズアミド、1,2-ビス(4-トリフルオロメチルスルホニルフェニル)エタン、N-(4-トリフルオロメチルスルホニルベンジル)-4-トリフルオロメチルスルホニルベンズアミド、N-(4-トリフルオロメチルスルホニルベンジル)ベンズアミド、ビス(4-トリフルオロメチルスルホニルフェニル)ジスルフィド、ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェニル)ジスルフィド、3,5-ビス-(4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-安息香酸メチルエステル、[3,5-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-フェニル]-酢酸メチルエステル、3,5-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-安息香酸メチルエステル、1,3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-シクロペンタン、4-メチル-2,6-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-安息香酸メチルエステル、4-[2-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-エトキシ]-安息香酸メチルエステル、4-[3-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-フェノキシ]-安息香酸、1-(3,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)-5-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル、{4-[4-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-フェノキシ}-酢酸エチルエステル、4-[3-(4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-フェノキシ]-安息香酸、{4-[4-(4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-フェノキシ}-酢酸エチルエステル、N-(3-トリフルオロメチルスルホニルフェニル)-2-{2-[(3-トリフルオロメチルスルホニルフェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-アセトアミド、N-(3-トリフルオロメチルスルホニルフェニル)-2-{3-[(3-トリフルオロメチルスルホニルフェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-アセトアミド、N-(3-トリフルオロメチルスルホニルフェニル)-2-{4-[(3-トリフルオロメチルスルホニルフェニルカルバモイル)-メチル]-フェニル}-アセトアミド、3,6-ビス-(モルホリン-4-イルメチル)-2,5-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)ベンゼン、[2,3-ビス-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルスルホニルフェノキシ)-プロピル]-ジメチルアミン、N-(2-エチルアミノ-5-トリフルオロメチルスルホニルフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)

THIS PAGE BLANK (USP 10)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)